

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3027 530 A 1**

⑳ Aktenzeichen:  
㉔ Anmeldetag:  
㉕ Offenlegungstag:

P 30 27 530.0  
19. 7. 80  
25. 2. 82

⑤① Int. Cl. 3:  
**C 07 D 501/34**  
C 07 D 499/58  
A 61 K 31/43  
A 61 K 31/505  
A 61 K 31/545

㉚ Anmelder:  
Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach, DE

㉚ Erfinder:  
Wetzel, Bernd, Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE; Reuter,  
Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 7951 Laupertshausen, DE;  
Maier, Roland, Dipl.-Chem. Dr.; Weitun, Eberhard,  
Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE; Lechner, Uwe, Dr., 7951  
Ummendorf, DE; Goeth, Hanns, Dr., 7950 Biberach, DE

⑤④ **Neue Lactame, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel**

DE 3027 530 A 1

BEST AVAILABLE COPY

1970

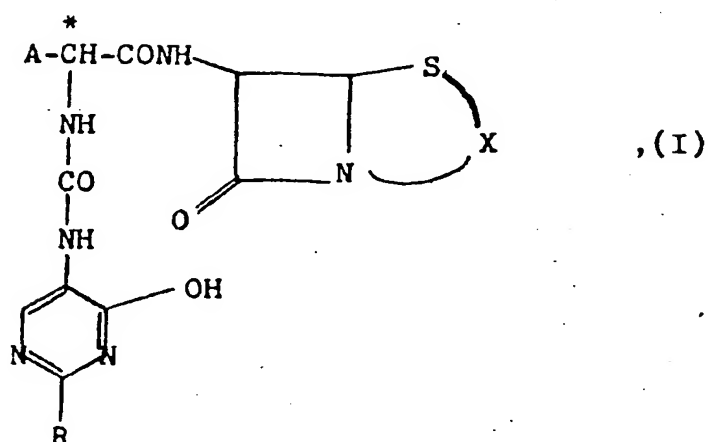
3027530

- 56 -

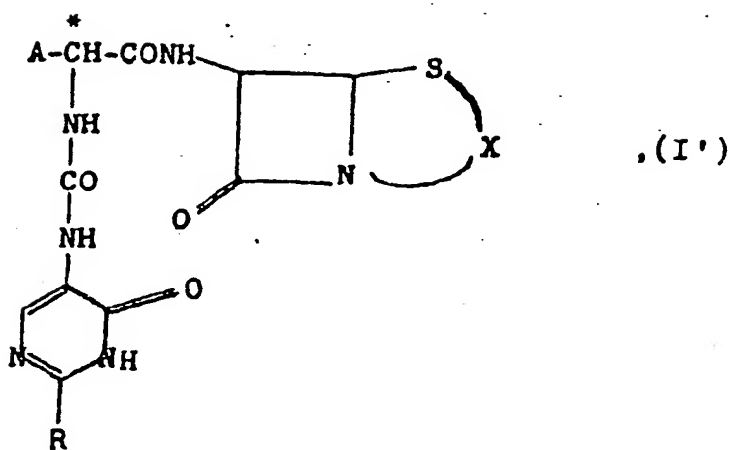
# Patentansprüche

=====

## 1. Neue $\beta$ -Lactame der allgemeinen Formeln



bzw.



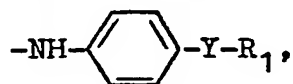
ORIGINAL INSPECTED

- 67 -  
2

in welchen A, R und X die folgenden Bedeutungen besitzen:

A die Phenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 2- oder 3-Thienyl-, 2- oder 3-Furyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexen-1-yl-, Cyclohexa-1,4-dien-1-ylgruppe sowie einen in 3,4-Stellung disubstituierten Phenylrest, wobei die Substituenten dieses Restes gleich oder voneinander verschieden und Chloratome, Hydroxy- oder Methoxygruppen sein können

R eine Gruppe der allgemeinen Formel



worin Y die Gruppen der Formeln  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{SO}(\text{CH}_2)_n-$  oder  $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ , mit  $n = 0$  oder  $1$  darstellt und

$\text{R}_1$  einen gegebenenfalls substituierten Phenylring oder einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliederigen heterocyclischen Rest mit vorzugsweise 1 bis 4 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, wie

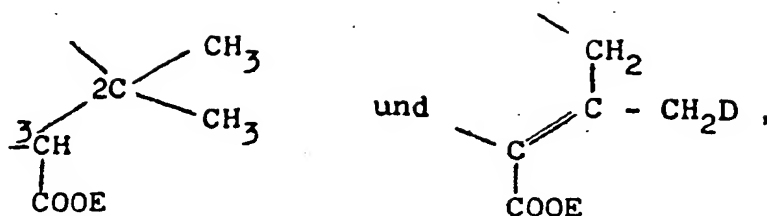
Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeutet, beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte Thienyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Oxdiazolyl-, Thiadiazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinylgruppe, wobei diese Gruppen  $\text{R}_1$  durch folgende Reste substituiert sein können:

durch Alkylgruppen, durch Halogenatome, wie Fluor oder Chlor, durch Nitro-, Cyano-, Amino-, Alkyl- oder Dialkylaminogruppen, durch Alkylcarbonylamino- oder Alkoxycarbonylamino- oder Alkylsulfonylgruppen, durch Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppen, durch Methylsulfonylamino-, Amino-carbonyl-, Alkylcarbonyloxy- oder Alkoxycarbonylgruppen, Aminosulfonyl-, Alkylamino- oder Dialkylaminosulfonylgruppen, wobei die Alkylgruppen in diesen Resten jeweils 1-4 Kohlenstoffatome enthalten können, sowie durch die Carbonsäure- oder Sulfonsäuregruppe;

und

ORIGINAL INSPECTED

X die Gruppen:



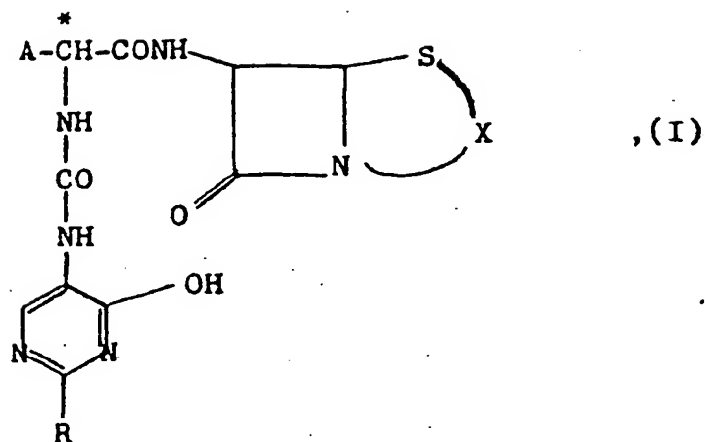
darstellt, worin D ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Acetoxy-, Aminocarbonyloxy-, Pyridinium oder 4-Aminocarbonyl-pyridiniumgruppe oder die Gruppe -SHet bedeutet, wobei Het die Tetrazol-5-yl-, 1-Methyl-tetrazol-5-yl-, 1,2,4-Thiadiazol-5-yl-, 3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl-, 1,3,4-Thiadiazol-3-yl-, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Formylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Acetylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl-, 1,2,3-Triazol-4-yl- die 1,2,4-Triazol-3-yl-gruppe oder die 4-Methyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-yl-gruppe darstellt und

E ein Wasserstoffatom oder eine in vitro oder in vivo leicht spaltbare Schutzgruppe darstellt und, falls E ein Wasserstoffatom bedeutet, deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

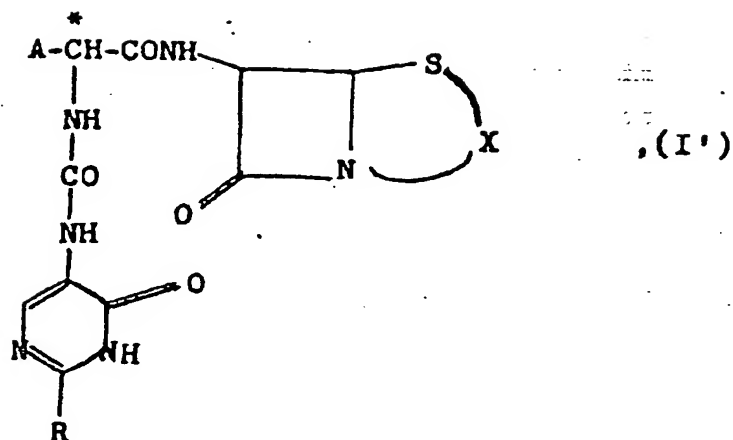
## 2) Neue $\beta$ -Lactame der allgemeinen Formeln

190780

3027530

- 69 -  
4

bzw.



100780

3027530

- 70 -  
5

in welchen

- A die Phenyl-, p-Hydroxyphenyl-, 3,4-Dihydroxyphenyl-, 2- oder 3-Thienyl- oder 2- oder 3-Furylgruppe bedeutet,
- X wie im Anspruch 1 definiert ist, in X das Symbol
- E ein Wasserstoffatom, die 2-Acetoxyäthyl- oder Pivaloyloxymethylgruppe darstellt und
- D die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, sowie
- R eine Gruppe der allgemeinen Formel  $\text{-NH-}\langle \text{=}\rangle\text{-Y-R}_1$  bedeutet, worin
- Y die Gruppe der Formeln  $\text{-SO}_2\text{NH-}$ ,  $\text{-SO-}$  oder  $\text{-SO}_2\text{-}$  bedeutet und
- R<sub>1</sub> entweder einen gegebenenfalls substituierten Phenylring oder einen gegebenenfalls substituierten Thienyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Oxdiazolyl-, Thiadiazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Pyrimidinylrest darstellt, wobei diese Reste durch Methyl-, Hydroxy-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, Acetylamino-, Aminosulfonyl-, Äthoxycarbonyl- oder Carboxylgruppen substituiert sein können, und, falls E ein Wasserstoffatom bedeutet, deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

- 3) Neue  $\beta$ -Lactame der allgemeinen Formeln I bzw. I' gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
  - A die Phenyl-, p-Hydroxyphenyl-, 2-Thienyl- oder die 2-Furylgruppe bedeutet,
  - X wie im Anspruch 1 definiert ist, wobei
  - E ein Wasserstoffatom, die 2-Acetoxyäthyl- oder Pivaloyloxymethylgruppe darstellt und
  - D ein Wasserstoffatom, die Acetoxy- oder Aminocarbonyloxygruppe oder die Gruppe  $\text{-SHet}$  bedeutet, worin Het die 1-Methyl-tetrazol-5-yl-, 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl- oder die 4-Methyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-ylgruppe darstellt,

ORIGINAL INSPECTED

19-07-80

3027530

- 26 -

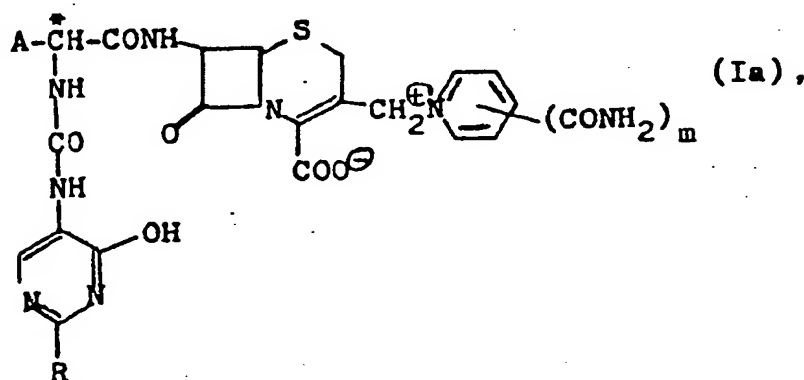
R eine Gruppe der allgemeinen Formel  $\text{-NH-} \langle \text{ } \rangle \text{-Y-R}$ ,  
bedeutet, worin

Y eine Gruppe der Formeln  $\text{-SO}_2\text{NH-}$ ,  $\text{-SO-}$  oder  $\text{-SO}_2\text{-}$  darstellt und  
R<sub>1</sub> entweder einen gegebenenfalls substituierten Phenylring  
oder eine gegebenenfalls substituierte Thiazolo-, Pyridino-,  
Pyrimidino- oder Pyridazinogruppe bedeutet, wobei die  
Gruppen durch eine Methyl-, Hydroxy-, Methylsulfinyl-,  
Methylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, Acetylamino-, Amino-  
sulfonyl-, Äthoxycarbonyl- oder Carboxylgruppe substituiert  
sein können

und, falls E ein Wasserstoffatom bedeutet, deren physiologisch  
verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

- 4) Neue  $\beta$ -Lactame der allgemeinen Formeln I bzw. I' gemäß  
den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß A,  
R und X mit D die in den Ansprüchen 1, 2 oder 3 angegebenen  
Bedeutungen besitzen und E als leicht abspaltbare Gruppe  
die Benzyl-, Diphenylmethyl-, Trityl-, t-Butyl-, die 2,2,2-  
Trichloräthyl-, die Trimethylsilylgruppe oder eine Alkanoyl-  
oxyalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkanoyl-  
rest und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylenrest oder die  
Phthalidyl- oder Indanylgruppe darstellt.

- 5) Neue  $\beta$ -Lactame der allgemeinen Formel



- 72 -  
7

in der A und R wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert ist und m die Zahl 0 oder 1 bedeutet.

6) Als neue Verbindungen

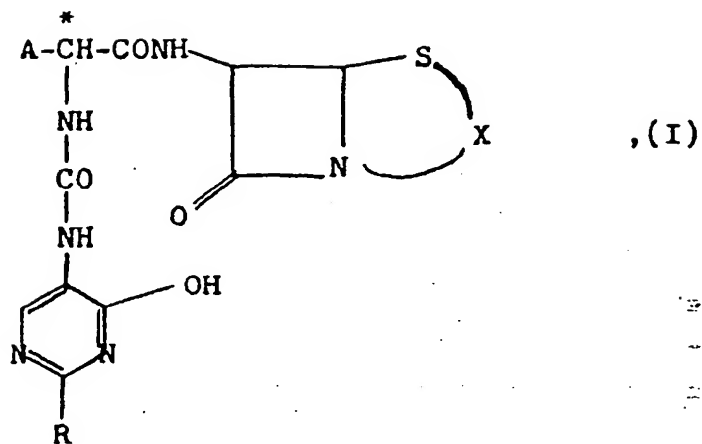
- a) D- $\alpha$ - $\beta$ -(4-Hydroxy-2-{4'-(2"-pyridylaminosulfonyl)anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido- $\gamma$ -p-hydroxybenzylpenicillin,
- b) D- $\alpha$ - $\beta$ -(4-Hydroxy-2-{4'-(4"-hydroxy-2"-pyrimidinylaminosulfonyl)anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido- $\gamma$ -p-hydroxybenzylpenicillin,
- c) D- $\alpha$ - $\beta$ -(4-Hydroxy-2-{4'-(4"-aminosulfonylphenylsulfinyl)anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido- $\gamma$ -p-hydroxybenzylpenicillin
- d) 7-{D- $\alpha$ - $\beta$ -(4-Hydroxy-2-{4'-(2"-pyridylaminosulfonyl)anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido- $\gamma$ -p-hydroxyphenylacetamido}-3- $\beta$ -(1-methyl-tetrazol-5-yl)-thiomethyl- $\gamma$ -ceph-3-em-4-carbonsäure und
- e) 7-{D- $\alpha$ - $\beta$ -(4-Hydroxy-2-{4'-(4"-hydroxy-2"-pyrimidinylaminosulfonyl)anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido- $\gamma$ -p-hydroxyphenylacetamido}-3- $\beta$ -(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl- $\gamma$ -ceph-3-em-4-carbonsäure

und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

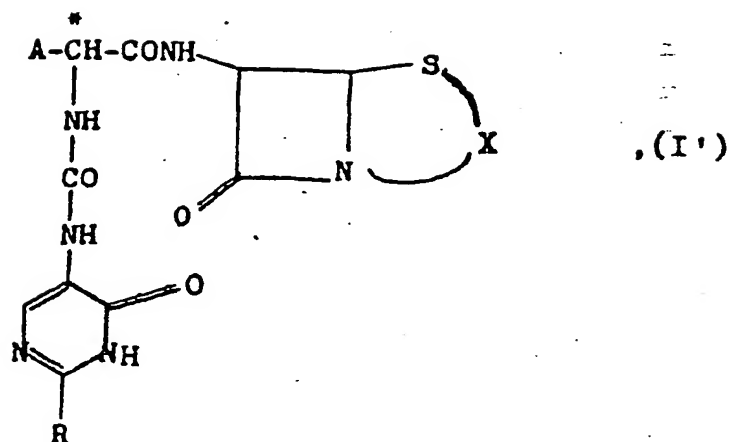
- 7) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Wirkstoffen der allgemeinen Formeln I oder I' bzw. Ia gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 neben den üblicher Träger- und/oder Hilfsstoffen.

- 8) Verfahren zur Herstellung von neuen  $\beta$ -Lactamen der allgemeinen Formeln





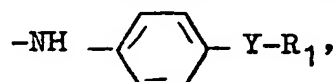
bzw.



- 24 -  
9

in welchen A, R und X die folgenden Bedeutungen besitzen:

- A die Phenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 2- oder 3-Thienyl-, 2- oder 3-Furyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexen-1-yl-, Cyclohexa-1,4-dien-1-ylgruppe sowie einen in 3,4-Stellung disubstituierten Phenylrest, wobei die Substituenten dieses Restes gleich oder voneinander verschieden und Chloratome, Hydroxy- oder Methoxygruppen sein können
- R eine Gruppe der allgemeinen Formel



worin Y die Gruppen der Formeln  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{SO}(\text{CH}_2)_n-$  oder  $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ , mit  $n = 0$  oder  $1$  darstellt und

$\text{R}_1$  einen gegebenenfalls substituierten Phenylring oder einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliederigen heterocyclischen Rest mit vorzugsweise 1 bis 4 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, wie

Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeutet, beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte Thienyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Oxdiazolyl-, Thiadiazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinylgruppe, wobei diese Gruppen  $\text{R}_1$  durch folgende Reste substituiert sein können:

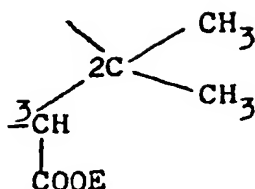
durch Alkylgruppen, durch Halogenatome, wie Fluor oder Chlor, durch Nitro-, Cyano-, Amino-, Alkyl- oder Dialkylaminogruppen, durch Alkylcarbonylamino- oder Alkoxycarbonylaminogruppen, durch Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppen, durch Methylsulfonylamino-, Amino-carbonyl-, Alkylcarbonyloxy- oder Alkoxycarbonylgruppen, Aminosulfonyl-, Alkylamino- oder Dialkylaminosulfonylgruppen, wobei die Alkylgruppen in diesen Resten jeweils 1-4 Kohlenstoffatome enthalten können, sowie durch die Carbonsäure- oder Sulfonsäuregruppe;

und

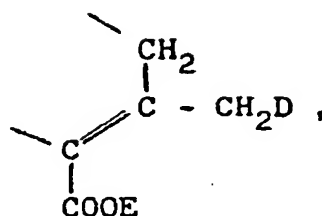
ORIGINAL INSPECTED

- 28 -  
10

X die Gruppen:



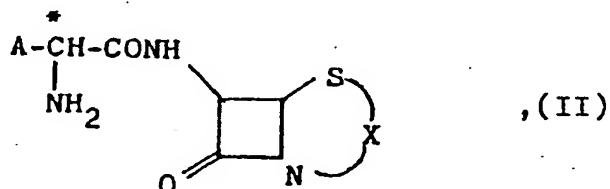
und



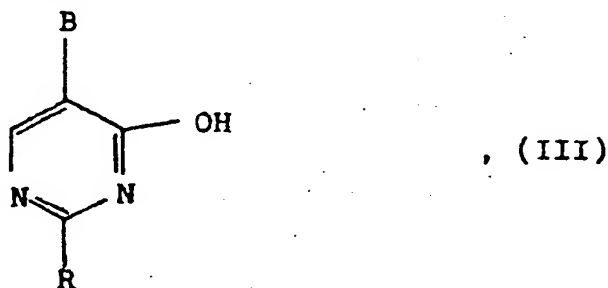
darstellt, worin D ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Acetoxy-, Aminocarbonyloxy-, Pyridinium oder 4-Aminocarbonyl-pyridinium-gruppe oder die Gruppe -SHet bedeutet, wobei Het die Tetrazol-5-yl-, 1-Methyl-tetrazol-5-yl-, 1,2,4-Thiadiazol-5-yl-, 3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl-, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl-, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Formylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Acetylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl-, 1,2,3-Triazol-4-yl- die 1,2,4-Triazol-3-yl-gruppe oder die 4-Methyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-yl-gruppe darstellt und E ein Wasserstoffatom oder eine in vitro oder in vivo leicht spaltbare Schutzgruppe darstellt und, falls E ein Wasserstoffatom darstellt, von deren physiologisch verträglichen Salzen mit anorganischen oder organischen Basen, dadurch gekennzeichnet, daß

- 76 -  
11

- a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, bzw. I' in der D die angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der einer Pyridinium- oder Aminocarbonylpyridiniumgruppe besitzt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der A und X die oben angegebenen Bedeutungen und D die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der einer Pyridinium- oder Aminocarbonylpyridiniumgruppe besitzt, mit einem Pyrimidinderivat der allgemeinen Formel

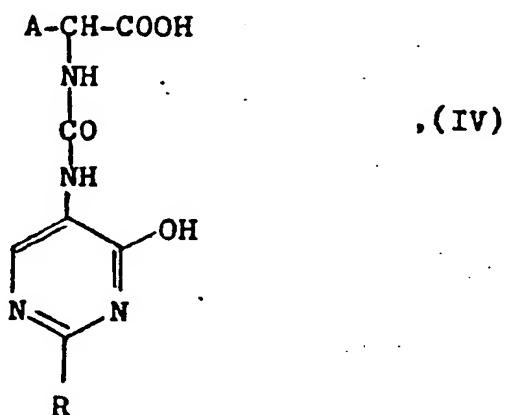


in der R wie oben definiert ist und B die Gruppen  $\text{-NCO}$ ,  $\text{-NHCOC1}$ ,  $\text{-NHCOCBr}$  oder  $\text{-NH-COO-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$ , bedeutet, oder mit Gemischen solcher Pyrimidinderivaten der allgemeinen Formel III, in der B teils die eine und teils die andere der vorstehend genannten Bedeutungen besitzt, in einem Lösungsmittel und bei einem pH-Bereich zwischen 2,0 und 9,0 bei Temperaturen zwischen  $-20^\circ\text{C}$  und  $+50^\circ\text{C}$ , umgesetzt wird, oder

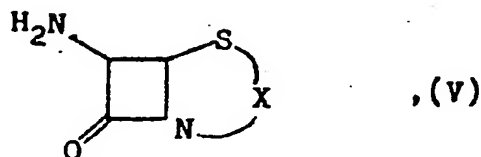
ORIGINAL INSPECTED

- 77 -  
12

- b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. I', in der D die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der einer Pyridinium- oder Aminocarbonylpyridiniumgruppe besitzt, eine Ureidocarbonsäure der allgemeinen Formel

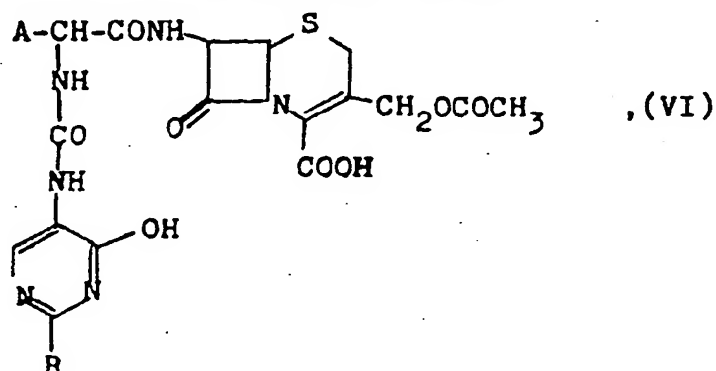


in der A und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, oder ihre Salze oder reaktiven Derivate, mit Verbindungen der allgemeinen Formel



in der X die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der Formel, in der D für Pyridinium oder Aminopyridinium steht, innehat, zwischen  $-40^{\circ}\text{C}$  und  $+40^{\circ}\text{C}$  in Gegenwart eines Lösungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt wird oder,

- c) zur Herstellung von Cephalosporinderivaten der allgemeinen Formeln I bzw. I', in der D die Bedeutungen einer -S-Het-, Pyridinium- oder 4-Aminocarbonylpyridiniumgruppe besitzt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



die durch die allgemeinen Formeln I bzw. I' mitumfaßt wird und in der A und R die oben angegebenen Bedeutungen haben, entweder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der Het die oben angegebenen Bedeutungen hat und M für ein Wasserstoffatom oder ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall steht oder mit Pyridin bzw. 4-Aminocarbonylpyridin in einem organischen Lösungsmittel oder in Wasser oder in Gemischen dieser Lösungsmittel bei einem pH-Wert der Reaktionslösung zwischen 2 - 10, vorteilhafterweise zwischen 4-8, bei einer Temperatur im Bereich von 0° bis 100°C umgesetzt wird und gewünschtenfalls anschließend eine so hergestellte Verbindung der allgemeinen Formeln I oder I', in denen E für eine in vitro leicht abspaltbare Schutz-

gruppe steht, in die freie Carbonsäure der allgemeinen Formeln I bzw. I', in der E ein Wasserstoffatom ist, überführt wird und/oder eine Verbindung der allgemeinen Formeln I oder I', in der E ein Wasserstoffatom bedeutet, in ihre Ester oder, mittels anorganischen oder organischen Basen, in die entsprechenden Salze übergeführt wird.

- 9) Verfahren gemäß Anspruch 8 a, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II, in der E Wasserstoff bedeutet, oder eines ihrer Salze mit anorganischen oder organischen Basen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,

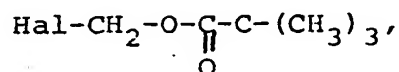
- a) in Wasser oder in mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln in Gegenwart von Wasser in einem pH-Bereich von 6,5 bis 8,0, oder
- b) in wasserfreien Lösungsmitteln oder
- c) in einem Gemenge aus Wasser und mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln in einem pH-Bereich zwischen 6,5 und 8,0

umgesetzt wird, oder, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II, in der E eine Silylgruppe oder eine andere leicht abspaltbare Schutzgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III in einem wasser- und hydroxylgruppenfreien bzw. aprotischen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, umgesetzt wird.

- 10) Verfahren gemäß Anspruch 8b, dadurch gekennzeichnet, daß als reaktive Derivate der Ureidocarbonsäuren der allgemeinen Formel IV deren Säureanhydride, deren reaktive Ester oder reaktive Amide oder deren Säurehalogenide, als reaktive

das N,O-Bis-trimethylsilylderivat verwendet werden und die Umsetzung in Gegenwart einer Base und/oder eines organischen Lösungsmittels und/oder eines Kondensationsmittels erfolgt und, gewünschtenfalls, das so erhaltene Produkt der allgemeinen Formel I, in der E eine abspaltbare Schutzgruppe bedeutet, anschließend in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der E ein Wasserstoffatom darstellt.

- 11) Verfahren gemäß Anspruch 3 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder I', worin in X das Symbol E den Pivaloyloxymethylrest bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder I', in der E ein Wasserstoffatom darstellt, in ihr Alkalisalz übergeführt und dieses mit einem Pivaloyloxymethylhalogenid der allgemeinen Formel



worin Hal für Chlor, Brom oder Jod steht, in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 20 und 45°C umgesetzt wird.



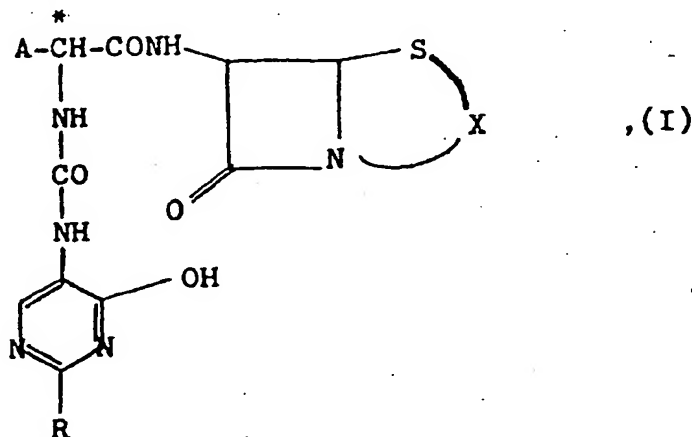
Case 5/794

Dr.Bu/st

DR. KARL THOMAE GMBH, BIBERACH AN DER RISS  
=====

Neue Lactame, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue  $\beta$ -Lactame der allgemeinen Formel I



gegebenenfalls ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen, Verfahren zur Herstellung der Verbindungen und diese Verbindungen enthaltende

Arzneimittel.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

A die Phenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 2- oder 3-Thienyl-, 2- oder 3-Furyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexen-1-yl-, Cyclohexa-1,4-dien-1-ylgruppe sowie einen in 3,4-Stellung disubstituierten Phenylrest, wobei die Substituenten dieses Restes gleich oder voneinander verschieden und Chloratome, Hydroxy- oder Methoxygruppen sein können,

R eine Gruppe der allgemeinen Formel



worin Y die Gruppen der Formeln  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{SO}(\text{CH}_2)_n-$  oder  $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ , mit  $n = 0$  oder 1 darstellt und

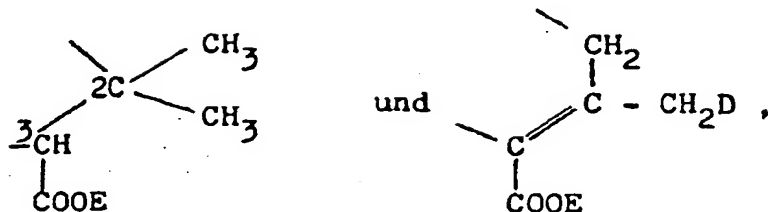
$\text{R}_1$  einen gegebenenfalls substituierten Phenylring oder einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit vorzugsweise 1 bis 4 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff bedeutet, beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte Thienyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Oxdiazolyl-, Thiadiazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinylgruppe, wobei diese Gruppen  $\text{R}_1$  durch folgende Reste substituiert sein können:

durch Alkylgruppen, durch Halogenatome, wie Fluor oder Chlor durch Nitro-, Cyano-, Amino-, Alkyl- oder Dialkylaminogruppen, durch Alkylcarbonylamino- oder Alkoxycarbonylamino- oder Alkylsulfonylgruppen, durch Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppen, durch Methylsulfonylamino-, Amino-carbonyl-, Alkylcarbonyloxy- oder Alkoxycarbonylgruppen, Aminosulfonyl-, Alkylamino- oder Dialkylaminosulfonylgruppen, wobei die Alkylgruppen in diesen Resten jeweils 1-4 Kohlenstoffatome enthalten können, sowie durch die Carbonsäure- oder Sulfonsäuregruppe;

und

- 8 -  
18

X die Gruppen:



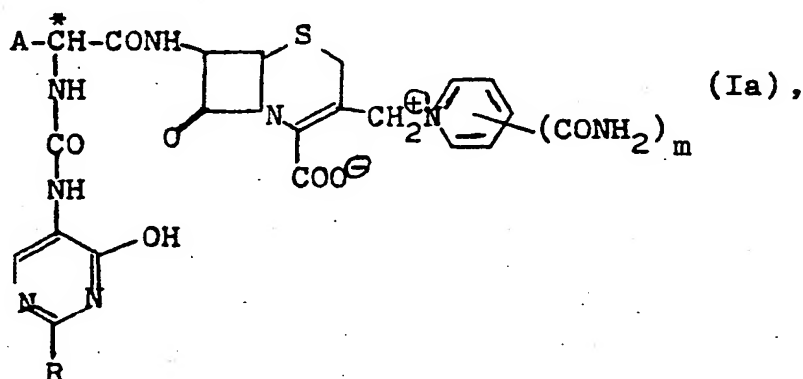
worin D ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, Acetoxy-, Amino-carbonyloxy-, Pyridinium oder 4-Aminocarbonyl-pyridinium-gruppe oder die Gruppe SHet bedeutet, wobei Het die Tetra-zol-5-yl-, 1-Methyl-tetrazol-5-yl-, 1,2,4-Thiadiazol-5-yl-, 3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl-, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl-, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Methylamino-1,3,4-thiadia-zol-5-yl-, 2-Dimethylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Formyl-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Acetylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-, 2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl-, 1,2,3-Triazol-4-yl-, die 1,2,4-Triazol-3-yl-gruppe oder die 4-Methyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-yl-gruppe darstellt und

E ein Wasserstoffatom oder eine in vitro oder in vivo leicht spaltbare Schutzgruppe darstellt. Als Carboxylschutzgruppen kommen im Sinne der Erfindung solche in Frage, welche auch bisher schon auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine eingesetzt wurden, insbesondere esterbildende Gruppen, die durch Hydrogenolyse oder Hydrolyse oder andere Behandlungen unter milden Bedingungen entfernt werden können oder esterbildende Gruppen, welche leicht im lebenden Organismus abgespalten werden können. Beispiele für in vitro leicht spaltbare Schutzgruppen sind z.B. die Benzyl-, Diphenyl-methyl-, Trityl-, t-Butyl-, die 2,2,2-Trichloräthyl- oder die Trimethylsilylgruppe.

Beispiele für in vivo leicht spaltbare Schutzgruppen sind z.B. Alkanoyloxyalkylgruppen, wie z.B. die Acetoxymethyl-, Propionyloxymethyl-, 2-Acetoxyäthyl- oder Pivaloyloxymethylgruppe oder die Phthalidyl- oder Indanylgruppe.

Bedeutet E ein Wasserstoffatom, so fallen unter den Anspruch auch pharmazeutisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen, wie z.B. die Alkali- oder Erdalkalisalze, beispielsweise die Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, die Ammoniumsalze oder organische Aminsalze, z.B. mit Triäthylamin oder Dicyclohexylamin.

Steht D für Pyridinium oder Aminocarbonylpyridinium, dann haben die Verbindungen die allgemeine Formel Ia



wobei m 0 oder 1 ist.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin A für die Phenyl-, p-Hydroxyphenyl-, 3,4-Dihydroxyphenyl-, 2- oder 3-Thienyl- oder 2- oder 3-Furylgruppe, E für Wasserstoff, 2-Acetoxyäthyl- oder Pivaloyloxymethyl- steht,

D die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,

und R eine Gruppe der Formel  $\text{-NH-} \langle \text{Benzolring} \rangle \text{-Y-R}_1$   
bedeutet, worin

Y die Gruppe der Formeln  $\text{-SO}_2\text{NH-}$ ,  $\text{-SO-}$  oder  $\text{-SO}_2\text{-}$  bedeutet  
und

$\text{R}_1$  entweder einen gegebenenfalls substituierten Phenylring  
oder einen der oben genannten gegebenenfalls substituierten  
heterocyclischen Reste bedeutet, wobei die Substituenten  
Methyl-, Hydroxy-, Methylsulfinyl- oder -sulfonyl-, Aminocar-  
bonyl-, Acetylamino-, Aminosulfonyl-, Äthoxycarbonyl- oder  
Carboxylgruppen sind.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der  
allgemeinen Formel I, worin die Definition der Reste wie folgt  
lautet:

A steht für Phenyl-, p-Hydroxyphenyl-, 2-Thienyl- oder die 2-  
Furylgruppe,

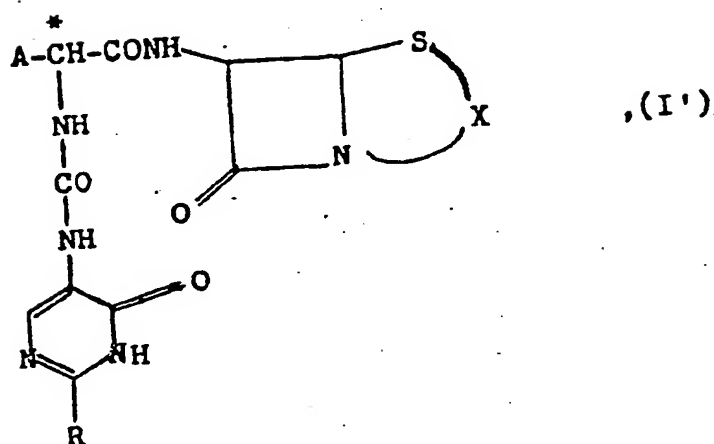
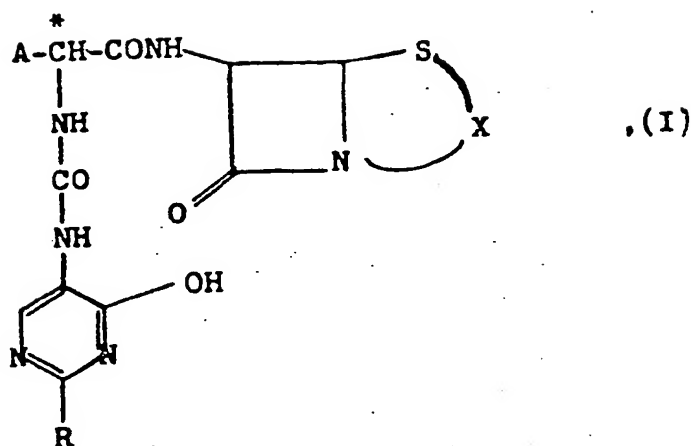
E steht für ein Wasserstoffatom oder die Pivaloyloxymethylgruppe

D steht für ein Wasserstoffatom, die Acetoxy- oder Aminocar-  
bonyloxygruppe oder die Gruppe SHet, wobei Het die 1-Methyl-  
tetrazol-5-yl-, die 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-, die 2-Methyl-  
1,3,4-thiadiazol-5-yl oder die 4-Methyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-  
3-yl-gruppe bedeutet, und

Y die Gruppe der Formeln  $\text{-SO}_2\text{NH-}$ ,  $\text{-SO-}$  oder  $\text{-SO}_2\text{-}$  und

$\text{R}_1$  entweder einen gegebenenfalls substituierten Phenylring  
oder eine gegebenenfalls substituierte Thiazolo-, Pyridino-,  
Pyrimidino- oder Pyridazinogruppe, wobei die Substi-  
tuenten eine Methyl-, Hydroxy-, Methylsulfinyl- oder sulfonyl-,  
Aminocarbonyl-, Acetylamino-, Aminosulfonyl-, Äthoxycarbonyl-  
oder Carboxylgruppe darstellen.

Die  $\beta$ -Lactame der allgemeinen Formel I können in zwei tau-  
tomeren Formen (nämlich vom Lactim- und vom Lactamtyp) vor-  
liegen. Es hängt besonders vom jeweiligen Lösemittel und von  
der Art des Substituenten R ab, welche der beiden Formen I  
oder I' überwiegt:

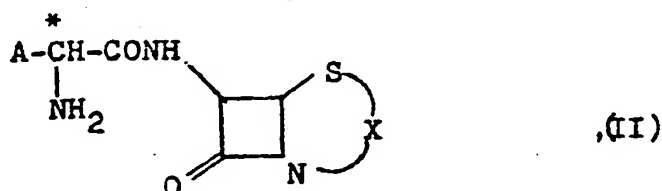


Es versteht sich von selbst, daß die eingangs angegebenen Verbindungen vom Typ I immer beide Tautomeren umfassen.

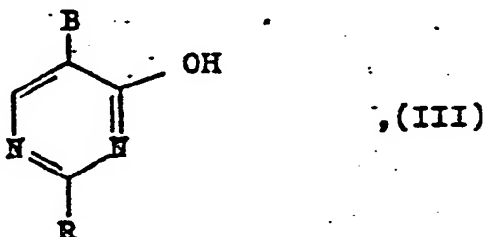
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können bezüglich des Chiralitätszentrums C\* in den beiden möglichen R- und S-Konfigurationen, jedoch auch als ein Gemisch dieser beiden Konfigurationen, vorliegen. Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen, für welche die D=R-Konfiguration zutrifft. Wenn das Endprodukt in der D,L-Form anfällt, gelingt es, die reinen D- und L-Diastereomeren durch präparative Flüssigkeitschromatographie (HPLC) herzustellen .

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können wie folgt hergestellt werden:

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D die angegebene Bedeutung mit Ausnahme der einer Pyridinium- oder Aminocarbonylpyridiniumgruppe besitzt, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A und X die oben angegebene Bedeutung und D die oben angegebene Bedeutung mit Ausnahme der einer Pyridinium- oder Aminocarbonylpyridiniumgruppe besitzen, mit einem Pyrimidinderivat der allgemeinen Formel



in der R wie oben definiert ist und B die Gruppe -NCO oder ein reaktives Derivat der Gruppe -NHCOOH bedeutet, wie z.B.

die Gruppen -NHCOCl, -NHCOBr oder -NH-COO--NO<sub>2</sub>,

wobei die Gruppen -NCO und -NHCOCl besonders bevorzugt sind. Es können auch Gemische von solchen Pyrimidinderivaten der allgemeinen Formel III verwendet werden, in der B teils die eine und teils die andere der vorstehend genannten Bedeutungen besitzt, z.B. die Gruppen -NCO und -N-COCl gleichzeitig nebeneinander.

H

Bedeutet E ein Wasserstoffatom, so können die Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel II in Form ihrer anorganischen oder organischen Salze, z.B. als Triäthylammoniumsalz oder Natrium-  
salz, eingesetzt werden. Die Reaktion kann dann in beliebigen Mischungen von Wasser mit solchen organischen Lösungsmitteln, die mit Wasser mischbar sind, wie Ketonen, z.B. Aceton, cyclische Äther, z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, Nitrilen, z.B. Acetonitril, Formamiden, z.B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Alkoholen z.B. Isopropanol oder in Hexametapool durchgeführt werden. Dabei hält man den pH der Reaktionsmischung durch Zusatz von Basen oder Verwendung von Pufferlösungen in einem pH-Bereich von etwa 2,0 bis 9,0, vorzugsweise zwischen pH 6,5 und 8,0. Es ist aber auch möglich, die Reaktion in wasserfreien organischen Lösungsmitteln, z.B. halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie Chloroform oder Methylenchlorid unter Zusatz von Basen, vorzugsweise Triäthylamin, Diäthylamin oder N-Äthylpiperidin durchzuführen. Weiterhin läßt sich die Reaktion in einem Gemenge aus Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Äther, z.B. Diäthyläther, halogenierten Kohlenwasserstoffen, z.B. Chloroform oder Methylenchlorid, Schwefelkohlenstoff, Ketonen, z.B. Isobutylmethylketon, Estern, z.B. Essigsäureäthylester, aromatischen Lösungsmitteln, z.B. Benzol ausführen, wobei es zweckmäßig ist, kräftig zu rühren, und den pH-Wert durch Basenzusatz oder Verwendung von Pufferlösungen in einem Bereich von etwa pH 2,0 bis 9,0, vorzugsweise zwischen 6,5 und 8,0, zu halten. Man kann die Reaktion aber auch in Wasser allein in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base oder unter Zusatz von Pufferstoffen durchführen.



Bedeutet E die Trimethylsilylgruppe, d.h. verwendet man als Ausgangsprodukte für das erfindungsgemäße Verfahren die Silylderivate der Verbindungen der allgemeinen Formel II (z.B. Mono- oder zweckmäßigerweise die an der Amino- und Carboxylgruppe silylierten Di-trimethylsilylderivate) und setzt sie mit Verbindungen der allgemeinen Formel III um, so arbeitet man im allgemeinen zweckmäßigerweise in wasser- und hydroxyl-gruppenfreien Lösungsmitteln, beispielsweise in halogenierten Kohlenwasserstoffen, z.B. Methylenchlorid oder Chloroform, Benzol, Tetrahydrofuran, Aceton oder Dimethylformamid usw. Der Zusatz von Basen ist hierbei nicht notwendig, kann jedoch in einzelnen Fällen vorteilhaft sein, um die Ausbeute und Reinheit der Produkte zu verbessern. Als gegebenenfalls zugesetzte Basen werden zweckmäßigerweise tertiäre aliphatische oder aromatische Amine, wie Pyridin oder Triäthylamin, oder durch sterische Hinderung schwer-acylierbare sekundäre Amin, wie Dicyclohexylamin, benutzt. Bedeutet E eine der anderen obengenannten in vitro oder in vivo leicht spaltbaren Schutzgruppen, z.B. die Diphenylmethyl-estergruppe oder die Pivaloyloxymethylgruppe, so empfiehlt es sich ebenfalls in einem aprotischen Lösungsmittel zu arbeiten, z.B. in absolutem Methylenchlorid, Chloroform, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid.

Die Menge der verwendeten Basen ist z.B. durch die gewünschte Einhaltung eines bestimmten pH-Wertes festgelegt. Wo eine pH-Messung und Einstellung nicht erfolgt oder wegen des Fehlens von ausreichenden Mengen Wasser im Verdünnungsmittel nicht möglich oder nicht sinnvoll ist, werden im Falle der Verwendung der nichtsilylierten Verbindungen der allgemeinen Formel II vorzugsweise 1,0 bis 2,0 Moläquivalente Basen eingesetzt. Im Falle der Verwendung der silylierten Verbindungen verwendet man vorzugsweise bis zu einem Moläquivalent Base.

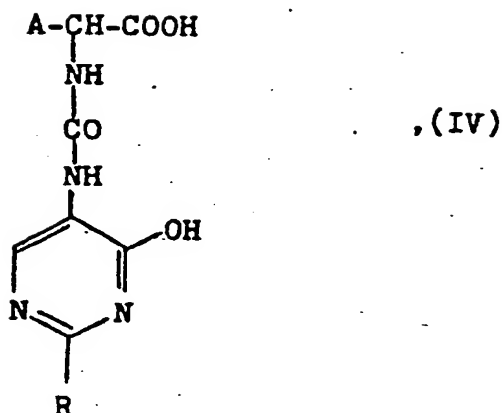
Als Basen können prinzipiell alle in der organischen Chemie üblicherweise verwendeten organischen und anorganischen Basen verwendet werden, wie Alkali- und Erdalkalihydroxide, Erdalkalioxide, Alkali- und Erdalkalicarbonate und Hydrogencarbonate, Ammoniak, primäre, sekundäre und tertiäre aliphatische und aromatische Amine sowie heterocyclische Basen. Beispielfhaft seien Natrium-, Kalium- und Calciumhydroxid, Calciumoxid, Natrium- und Kaliumcarbonat, Natrium- und Kaliumhydrogencarbonat, Diäthylamin, Methyl-äthylamin, Triäthylamin, Hydroxyäthylamin, Anilin, Dimethylanilin, Pyridin und Piperidin genannt. Bei Verwendung der silylierten Ausgangsstoffe sollten jedoch die oben angegebenen Einschränkungen bezüglich der Art der Basen beachtet werden.

Als Puffersysteme können alle üblichen Puffermischungen verwendet werden, z.B. Phosphatpuffer, Citratpuffer und Tris-(hydroxymethyl)amino-methan-Puffer.

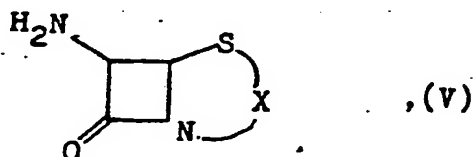
Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen  $-20$  und  $+50^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $0$  und  $+20^{\circ}\text{C}$ .

Die Reaktionspartner der allgemeinen Formeln II und III können von vornherein in äquimolaren Mengen miteinander zur Reaktion gebracht werden. Es kann aber in einzelnen Fällen durchaus zweckmäßig sein, einen der beiden Reaktionspartner im Überschuß zu verwenden, um sich damit die Reinigung des Endproduktes zu erleichtern oder um die Ausbeute zu steigern.

- 2) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der einer Pyridinium- oder Aminocarbonylpyridiniumgruppe besitzt, durch Umsetzung von Ureidocarbonsäuren der allgemeinen Formel IV,



in der A und R die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, ihren Salzen oder reaktiven Derivaten, mit Verbindungen der allgemeinen Formel V,



in der X die oben angegebenen Bedeutungen, mit Ausnahme der Formel, in der D für Pyridinium oder Aminocarbonylpyridinium steht, hat.

Als reaktive Derivate der Ureidocarbonsäuren der allgemeinen Formel IV kommen beispielsweise deren Säureanhydride wie z.B. die, die sich von Chlorameisensäureestern, z.B. Chlorameisensäureäthyl- oder isobutylester, ableiten, oder deren reaktive Ester, wie der p-Nitrophenylester oder der N-Hydroxy-succinimidester, oder deren reaktive Amide, wie das N-Carbonylimidazol, aber auch deren Säurehalogenide, wie das entsprechende Säurechlorid oder deren Säureazide in Frage.

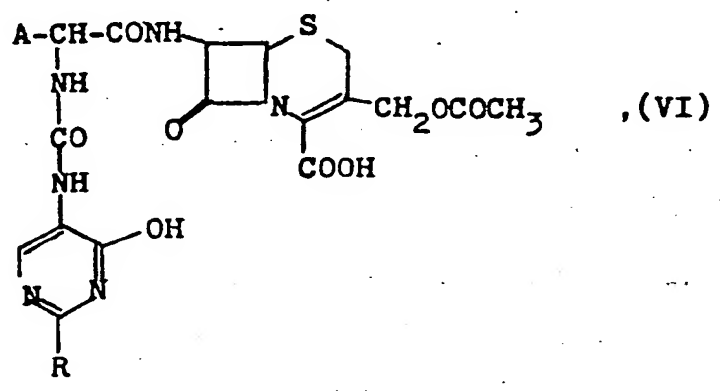
Prinzipiell können jedoch alle Verknüpfungsmethoden, wie sie aus der  $\beta$ -Lactamchemie bekannt sind, verwendet werden.

Die 7-Aminocephalosporansäure oder Penicillansäurederivate der allgemeinen Formel V werden vorteilhafterweise in Form eines in vitro oder in vivo leicht spaltbaren Derivates eingesetzt. Hierfür kommen z.B. die Verbindungen der allgemeinen Formel V in Frage, bei denen E die eingangs gegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms besitzt; besonders bevorzugte Derivate sind der Diphenylmethylester, der t-Butylester, der Trimethylsilylester oder das N,O-Bis-trimethylsilylderivat.

Beispielsweise werden die Ureidocarbonsäuren, ihre Salze oder ihre reaktiven Derivate mit den 7-Aminocephalosporan- oder 6-Aminopenicillansäurederivaten in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen  $-40^{\circ}\text{C}$  und  $+40^{\circ}\text{C}$ , gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, umgesetzt. Wird z.B. ein Anhydrid der Ureidocarbonsäure, beispielsweise das Anhydrid mit dem Äthylchloroformiat, eingesetzt, so wird die Reaktion unter Kühlung, beispielsweise bei  $-10^{\circ}\text{C}$  bis  $+10^{\circ}\text{C}$  in Gegenwart eines tertiären Amins, wie Triäthylamin oder N,N-Dimethylanilin, in einem Lösungsmittel, wie Aceton, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Chloroform, Dichlormethan, Hexametapol oder in einem Gemisch dieser Lösungsmittel, durchgeführt. Setzt man beispielsweise einen N-Hydroxysuccinimidester der Ureidocarbonsäure mit Derivaten der allgemeinen Formel V um, so wird die Reaktion vorzugsweise bei 0 bis  $+20^{\circ}\text{C}$  in Anwesenheit einer Base, wie z.B. Triäthylamin, in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dichlormethan, Dioxan oder in einem Gemisch solcher Lösungsmittel durchgeführt.

Die Umsetzung einer Ureidocarbonsäure der allgemeinen Formel IV selbst oder ihrer Salze mit Verbindungen der allgemeinen Formel V erfolgt vorteilhafterweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels, z.B. in Gegenwart von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid.

3) Cephalosporinderivate der allgemeinen Formel I, in der D die Bedeutungen einer -S-Het-, Pyridinium- oder 4-Aminocarbonylpyridiniumgruppe besitzt, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,



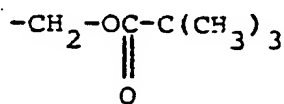
in der A und R die oben angegebenen Bedeutungen haben, entweder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



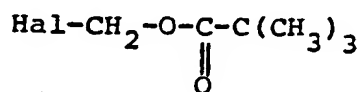
in der Het die oben angegebenen Bedeutungen hat und M für ein Wasserstoffatom oder ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall steht oder mit Pyridin bzw. 4-Aminocarbonylpyridin. Dazu wird z.B. eine Verbindung der Formel VI mit beispielsweise 5-Methyl-2-mercapto-1,3,4-thiadiazol in einem Lösungsmittel, wie z.B. Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton, Methyläthylketon, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Essigsäureäthylester, Dimethoxyäthan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Chloroform oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel umgesetzt. Vorzugsweise wird ein stark polares Lösungsmittel, wie Wasser, Acetonitril oder dergleichen, verwendet: Im Falle von Wasser als Lösungsmittel wird der pH-Wert der Reaktionslösung vorteilhafterweise auf 2 - 10 und insbesondere auf 4 - 8 gehalten. Der gewünschte pH-Wert kann durch Zugabe einer Pufferlösung, wie Natriumphosphat, eingestellt werden. Die Reaktionsbedingungen unterliegen keinen besonderen Beschränkungen. Normalerweise wird die Umsetzung bei einer Temperatur im Bereich von 0° bis 100°C während einer Zeitdauer von einigen Stunden durchgeführt.

Die nach den Verfahren 1 - 3 hergestellten erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen E für eine in vitro leicht abspaltbare Schutzgruppe steht, können nach bekannten Methoden der Cephalosporin- oder Penicillinchemie in die freien Carbonsäuren (E = Wasserstoff) der allgemeinen Formel I überführt werden. So kann beispielsweise die Trimethylsilylgruppe leicht durch wäßrige Hydrolyse entfernt werden oder die Diphenylmethylestergruppe z.B. durch hydrolytische Spaltung mit Trifluoressigsäure. Diese Eliminierung der Schutzgruppen sind allgemein bekannt.

Ebenso können die Antibiotika der Formel I, worin E ein Wasserstoffatom bedeutet, in Acyloxyalkylester, worin E z.B einen Pivaloyloxymethylrest



bedeutet, überführt werden, indem man ein Alkalisalz der freien Carbonsäure, beispielsweise ein Natrium- oder Kaliumsalz, mit einem Pivaloyloxymethylhalogenid der Formel



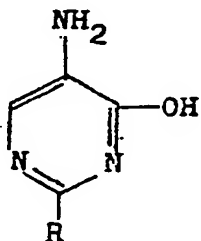
worin Hal für Chlor, Brom oder Jod steht, umgesetzt. Weitere geeignete Acyloxyalkylhalogenide sind z.B. Chlormethylacetat, Brommethylpropionat oder 1-Bromäthylacetat.

Die Herstellung der Acyloxyalkylester der Formel I wird vorgenommen, indem man das jeweilige Alkalisalz der Stammsäure in einem inerten Lösungsmittel mit einem leichten molaren Überschuß des Jod-, Brom- oder Chloralkylesters, wie Pivaloyloxymethyljodid, bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur bis zu etwa 40 bis 45°C umsetzt. Als Lösungsmittel können beispielsweise Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Methylenchlorid verwendet werden.

Die Aufarbeitung der nach den genannten Verfahren erhaltenen Reaktionsgemische nach erfolgter Umsetzung wird nach den bei  $\beta$ -Lactam-Antibiotica gebräuchlichen Methoden vorgenommen; dasselbe gilt für die Isolierung und Reinigung der Endprodukte, beispielsweise für die Freisetzung der Säure oder ihre Überführung in andere Salze mittels anorganischer oder organischer Basen. Für die Herstellung der Kalium- oder Natriumsalze bewährt sich besonders die Fällung dieser Salze aus einer alkoholisch-ätherischen Lösung der freien Säure durch die Zugabe von Kalium- oder Natrium-2-äthylhexanoat oder die Umsetzung der freien Säure mit der entsprechenden Menge Natriumbicarbonat unter pH-Kontrolle und Kühlung sowie anschließender Gefriertrocknung.

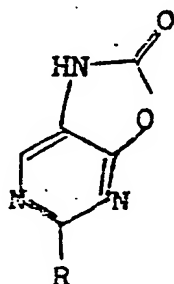
Die Ausgangsstoffe der Formel II (z.B. Ampicillin, Amoxycillin, Epicillin, Cefaloglycin, Cefalexin sowie ihre in vivo leicht spaltbaren Ester) sind bekannt oder können in Analogie zu bekannten Stoffen nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, z.B. durch Acylierung der bekannten Aminolactame der Formel IV und, falls erwünscht, anschließende Umsetzung so erhaltener Cephalosporansäurederivate der Formel II ( $D = -OCOCH_3$ ) mit Thiolen der Formel Het-SH.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel III können beispielsweise durch Umsetzung der entsprechenden 5-Aminopyrimidine der allgemeinen Formel VIII,



, (VIII)

in der R wie oben definiert ist, mit Phosgen gewonnen werden. Diese Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem nicht Hydroxylgruppen-enthaltenden Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Chloroform, Dimethoxyäthan oder Hexameta-  
pol bei Temperaturen zwischen  $-40^{\circ}$  und  $+60^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $-10^{\circ}$  und  $+20^{\circ}\text{C}$ . Dabei empfiehlt es sich, den entstehenden Chlorwasserstoff durch äquimolare Mengen einer inerten organischen Base, wie Triäthylamin oder Pyridin, zu binden. Als Lösungsmittel kann auch Pyridin im Überschuß verwendet werden. Sollten die betreffenden Aminopyrimidine der allgemeinen Formel VIII in einem der erwähnten Lösungsmittel schwer löslich sein, kann die Phosgenierung auch in heterogener Phase durchgeführt werden. Desweiteren können die Aminopyrimidine der allgemeinen Formel VIII durch Behandlung mit einem Silylierungsmittel, wie Hexamethyldisilazan oder Trimethylchlorsilan/Triäthylamin, Trimethylsilyldiäthylamin oder N,O-Bistrimethylsilylacetamid in ein im allgemeinen in den erwähnten Lösungsmitteln sehr leicht lösliches, einfach oder, entsprechend den vorhandenen austauschbaren Wasserstoffatomen, mehrfach silyliertes Aminopyrimidin überführt werden, das mit Phosgen dann zu den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel III reagiert. Je nach der Art des Lösungsmittels, der Höhe der Temperatur, der Menge und Art der eingesetzten Base entsteht entweder überwiegend das entsprechende Isocyanat oder Carbaminsäurehalogenid oder ein Gemisch dieser beiden Verbindungen. Je nach den Reaktionsbedingungen kann die Verbindung der allgemeinen Formel III auch teilweise oder ganz als ein, den Isocyanaten isomeres Dihydrooxazolo-pyrimidin der allgemeinen Formel IIIa,



, (IIIa)

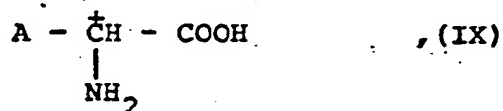


oder bei vorhergehender Silylierung je nach Art des Substituenten R als ein- oder mehrfach silyliertes Analoges vorliegen.

Die durch Phosgenierung entstandenen Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel III bzw. IIIa oder deren Gemische sind in den obenerwähnten Lösungsmitteln im allgemeinen gut löslich und können, nach Entfernung des überschüssigen Phosgens, ohne weitere Reinigung mit den entsprechenden 8-Lactam-derivaten der allgemeinen Formel II direkt umgesetzt werden.

Es ist jedoch auch möglich, das Zwischenprodukt der allgemeinen Formel IIIa zu isolieren, es gegebenenfalls mit einem protischen Lösemittel, beispielsweise Wasser oder Methanol zu entsilylieren, es auf Grund seiner Löslichkeitseigenschaften zu reinigen und in der oben dargelegten Weise umzusetzen.

Die Ureidocarbonsäuren der allgemeinen Formel IV lassen sich leicht durch Umsetzung der Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel III mit Glycinderivaten der allgemeinen Formel IX,



in der A wie oben definiert ist, erhalten. Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen  $-20^{\circ}$  und  $+40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $0^{\circ}$  und  $+20^{\circ}\text{C}$ , in einem Lösungsmittel. Als Lösungsmittel können hierbei z.B. Gemische von Wasser und organischen Lösungsmitteln, die mit Wasser mischbar sind, verwendet werden, beispielsweise Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Äthanol, Dimethylsulfoxid. Gegebenenfalls wird die Verwendung eines halogenwasserstoffbindenden Mittels notwendig, als solche eignen sich beispielsweise Trialkylamine, wie Triäthylamin oder anorganische Basen, wie verdünnte Natronlauge.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VI lassen sich leicht nach Verfahren 1 herstellen.

Die 2-substituierten 5-Amino-4-hydroxy-pyrimidine der allgemeinen Formel VIII lassen sich z.B. durch Umsetzung von 2-Äthylmercapto-4-hydroxy-5-nitro-pyrimidin (Vorbrüggen und Strehlke, Chem. Ber. 106, S. 3039 (1973)) mit den Aminen  $H_2N-C_6H_4-Y-R_1$  und anschließende Reduktion der Nitrogruppe nach bekannten Methoden gewinnen, Statt der 5-Nitro-verbindung kann auch 2-Methylmercapto-4-hydroxy-5-benzoylamino-pyrimidin umgesetzt und anschließend entbenzoyliert werden; des weiteren können die Aminopyrimidine der allgemeinen Formel VIII durch Umsetzung von 2-Chlor-4-hydroxy-5-nitropyrimidin mit den Aminen  $H_2N-C_6H_4-Y-R_1$  in wäßriger Lösung und anschließender Reduktion der Nitrogruppe erhalten werden. Zur Charakterisierung der so gewonnenen Ausgangsprodukte sollen hier typische Vertreter genannt werden:

- 5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4'}$ -(anilinosulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin
- 5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4'}$ -(4"-hydroxyanilinosulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin
- 5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4'}$ -(4"-aminosulfonylanilinosulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin
- 5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4'}$ -(2"-thiazolylaminosulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin
- 5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4'}$ -(4"-aminocarbonyl-2"-thiazolylaminosulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin
- 5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4'}$ -(5"-äthoxycarbonyl-2"-thiazolylaminosulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin
- 5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4'}$ -(5"-tetrazolylaminosulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin
- 5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4'}$ -(3"-pyridylaminosulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin
- 5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4'}$ -(6"-methylsulfonyl-3"-pyridylaminosulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin
- 5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4'}$ -(2"-pyridylaminosulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin

19-07-00

3027530

5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4}$ '-(2",4"-dimethoxy-5"-pyrimidinylamino-sulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin

5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4}$ '-(4"-hydroxy-2"-pyrimidinylamino-sulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin

5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4}$ '-(6"-hydroxy-3"-pyridazinylamino-sulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin

5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4}$ '-(phenylsulfinyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin

5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4}$ '-(phenylsulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin

5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4}$ '-(4"-aminosulfonyl-phenylsulfinyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin

5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4}$ '-(benzylsulfinyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin

5-Amino-4-hydroxy-2- $\overline{4}$ '-(2"-acetylamino-5"-thiazolyl-sulfonyl)-anilino $\overline{7}$ -pyrimidin.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften bei guter Verträglichkeit besitzen. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können daher zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin verwendet werden. Als Krankheiten, die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindert bzw. geheilt werden können, seien beispielsweise solche der Atmungswege, des Rachenraumes und der Harnwege genannt; die Verbindungen wirken insbesondere gegen Pharyngitis, Pneumonie, Peritonitis, Pyelonephritis, Otitis, Cystitis, Endocarditis, Bronchitis, Arthritis und allgemeine systemische Infektionen. Weiter können diese Verbindungen als Stoffe zur Konservierung von anorganischen oder organischen Materialien, wie Polymeren, Schmiermittel, Farben, Fasern, Leder, Papier und Holz sowie von Lebensmitteln verwendet werden.

Dies wird dadurch ermöglicht, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowohl in vitro als auch in vivo gegen schädliche Mikroorganismen, insbesondere gegen grampositive und gramnegative Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen sehr stark wirken, wobei sie sich besonders durch ein breites Wirkungsspektrum auszeichnen.

Mit diesen  $\beta$ -Lactamen können beispielsweise lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

Micrococcaceae, wie Staphylokokken;

Lactobacteriaceae, wie Streptokokken;

Neisseriaceae, wie Neisserien;

Corynebacteriaceae, wie Corynebakterien;

Enterobacteriaceae, wie Escherichiae-Bakterien der Coli-Gruppe,

Klebsiella-Bakterien, z.B. K. pneumoniae;

Proteae-Bakterien der Proteus-Gruppe z.B. Proteus vulgaris;

Salmonella-Bakterien, z.B. S. typhimurium;

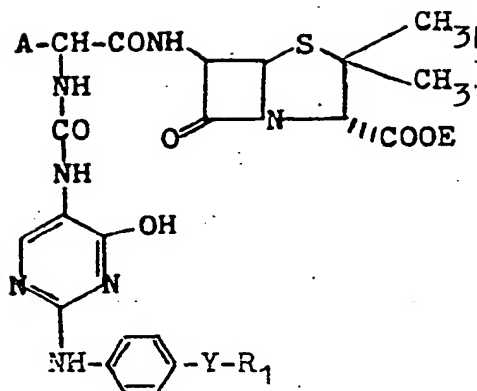
ORIGINAL INSPECTED

Shigella-Bakterien, z.B. Shigella dysenteriae;  
Pseudomonas-Bakterien, z.B. Pseudomonas aeruginosa;  
Aeromonas-Bakterien, z.B. Aeromonas lique faciens;  
Spirillaceae, wie Vibrio-Bakterien, z.B. Vibrio cholerae;  
Parvobacteriaceae oder Brucellaceae, wie Pasteurella-Bakterien;  
Brucella-Bakterien, z.B. Brucella abortus;  
Haemophilus-Bakterien, z.B. Haemophilus influenzae;  
Bordetella-Bakterien, z.B. Bordetella pertussis;  
Moraxella-Bakterien, z.B. Moraxella lacunata;  
Bacteroidaceae, wie Bacteroides-Bakterien;  
Fusiforme-Bakterien, z.B. Fusobacterium fusiforme;  
Sphaerophorus-Bakterien, z.B. Sphaerophorus necrophorus;  
Bacillaceae, wie aerobe Sporenbildner, z.B. Bacillus anthracis;  
anaerobe Sporenbildner-Chlostridien, z.B. Chlostridium perfringens;  
Spirochaetaceae, wie Borrelia-Bakterien;  
Treponema-Bakterien, z.B. Treponema pallidum;  
Leptospira-Bakterien, wie Leptospira interrogans.

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen.

In den folgenden Tabellen 1 und 2 werden typische, besonders gut wirksame Penicilline und Cephalosporine gemäß vorliegender Erfindung aufgezählt. Die genannten Penicilline können nach dem Verfahren 1 oder 2, die Cephalosporine nach den Verfahren 1, 2 oder 3 gewonnen werden.

Tabelle 1



A	-Y-R <sub>1</sub>	E
1 p-Hydroxyphenyl	SO <sub>2</sub> NH-	H
2 p-Hydroxyphenyl	SO <sub>2</sub> NH-	H
3 p-Hydroxyphenyl	SO <sub>2</sub> NH-	H
4 Phenyl	SO <sub>2</sub> NH-	H
5 p-Hydroxyphenyl	SO <sub>2</sub> NH-	-CH <sub>2</sub> OCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
6 p-Hydroxyphenyl	SO <sub>2</sub> NH-	H
7 p-Hydroxyphenyl	SO <sub>2</sub> NH-	H
8 p-Hydroxyphenyl	SO <sub>2</sub> NH-	H
9 p-Hydroxyphenyl	SO <sub>2</sub> NH-	H
10 Phenyl	SO <sub>2</sub> NH-	H

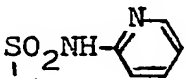
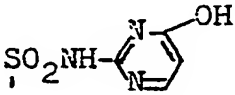
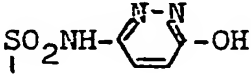
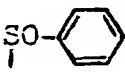
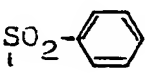
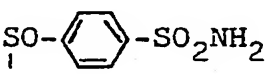
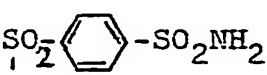
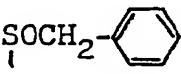
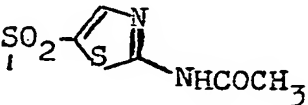
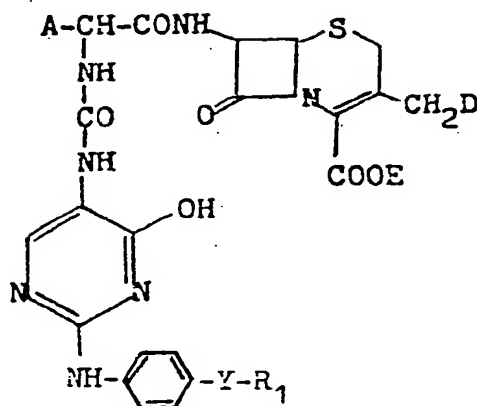
A	-Y-R <sub>1</sub>	E
11 p-Hydroxyphenyl		-CH <sub>2</sub> OCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
12 p-Hydroxyphenyl		H
13 p-Hydroxyphenyl		H
14 p-Hydroxyphenyl		H
15 p-Hydroxyphenyl		H
16 p-Hydroxyphenyl		H
17 p-Hydroxyphenyl		H
18 p-Hydroxyphenyl		H
19 p-Hydroxyphenyl		H

Tabelle 2



A	-Y-R <sub>1</sub>	D	E
1 p-Hydroxyphenyl	<chem>-SO2NH-c1ccccc1</chem>	<chem>-S-c1cc[nH]c1C</chem>	H
2 p-Hydroxyphenyl	<chem>-SO2NH-c1ccc(O)cc1</chem>	<chem>-S-c1cc[nH]c1C</chem>	H
3 p-Hydroxyphenyl	<chem>-SO2NH-c1ccc(S(=O)(=O)N)cc1</chem>	<chem>-S-c1cc[nH]c1C</chem>	H
4 p-Hydroxyphenyl	<chem>-SO2NH-c1ccc(S(=O)(=O)N)cc1</chem>	<chem>-OCOCH3</chem>	H
5 2-Thienyl	<chem>-SO2NH-c1ccc(S(=O)(=O)N)cc1</chem>	<chem>-S-c1cc[nH]c1C</chem>	H
6 p-Hydroxyphenyl	<chem>-SO2NH-c1cc[nH]c1</chem>	<chem>-S-c1cc[nH]c1C</chem>	H
7 p-Hydroxyphenyl	<chem>-SO2NH-c1cc[nH]c1C(=O)N</chem>	<chem>-S-c1cc[nH]c1C</chem>	H
8 p-Hydroxyphenyl	<chem>-SO2NH-c1ccncc1</chem>	<chem>-OCOCH3</chem>	H
9 p-Hydroxyphenyl	<chem>-SO2NH-c1ccncc1</chem>	<chem>-S-c1cc[nH]c1C</chem>	H
10 p-Hydroxyphenyl	<chem>-SO2NH-c1ccncc1</chem>	<chem>-OCOCH3</chem>	H
11 p-Hydroxyphenyl	<chem>-SO2NH-c1ccncc1</chem>	<chem>-S-c1cc[nH]c1C</chem>	H
12 2-Thienyl	<chem>-SO2NH-c1ccncc1</chem>	<chem>-S-c1cc[nH]c1C</chem>	H

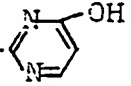
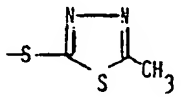
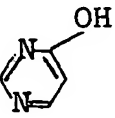
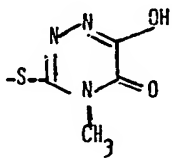


A	-Y-R <sub>1</sub>		E
13	p-Hydroxyphenyl		H
14	p-Hydroxyphenyl		$\sim\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$
15	p-Hydroxyphenyl		H
16	p-Hydroxyphenyl		$\text{OCOCH}_3$
17	p-Hydroxyphenyl		$\text{OCOCH}_3$
18	p-Hydroxyphenyl		H
19	p-Hydroxyphenyl		H
20	p-Hydroxyphenyl		$\text{OCOCH}_3$
21	2-Thienyl		H
22	p-Hydroxyphenyl		H

- 26 -  
41

10-07-80

3027530

A	-Y-R <sub>1</sub>	D	E
23	p-Hydroxyphenyl -SO <sub>2</sub> NH- 		H
24	p-Hydroxyphenyl -SO <sub>2</sub> NH- 		H

ORIGINAL INSPECTED

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika läßt sich durch folgende Untersuchungen beispielhaft demonstrieren:

1. In vitro-Versuche

Für die Untersuchungen wurde die Methode des Reihenverdünungstestes im Mikrotitersystem angewandt. Die Prüfung der Substanzen auf Bakteriostase erfolgte in flüssigem Medium. Es wurde die Bakteriostasewirkung bei folgenden Konzentrationen untersucht:

128; 64; 32; 16; 8; 4; 2; 1; 0,5; 0,25; 0,12; 0,06  $\mu\text{g/ml}$ .

Es wurde ein Nährboden folgender Zusammensetzung benutzt: 10 g Pepton, 8 g Fleischextrakt-Oxoid, 3 g Natriumchlorid, 2 g sek. Natriumphosphat werden mit dest. Wasser auf 100 ml aufgefüllt (pH 7,2-7,4). Lediglich bei der Testung gegen Streptokokken wurde 1% Glucose hinzugefügt. Das Alter der Primärkulturen betrug etwa 20 Stunden. Die Einstellung der Keimsuspension erfolgte am Photometer (nach "Eppendorf") (Reagenzglas-Durchmesser 14 mm, Filter 546nm) anhand der Trübung einer Bariumsulfat-Vergleichssuspension, die durch eine Bariumsulfat-Aufschwemmung erzeugt wurde, welche durch die Zugabe von 3,0 ml 1%ige Barium-chloridlösung in 97 ml 1%ige Schwefelsäure entstand. Nach der Einstellung wurden Streptococcus Aronson im Verhältnis 1:15 und die übrigen Testkeime im Verhältnis 1:1500 mit einer Kochsalzlösung weiter verdünnt.

16 mg der jeweiligen Substanz wurden in 10 ml-Meßkolben eingewogen und mit dem Lösungsmittel bis zur Marke aufgefüllt. Die weitere Verdünnungsreihe wurde mit destilliertem Wasser oder dem jeweiligen Lösungsmittel hergestellt.

Die Vertiefungen der Mikrotiterplatten wurden mit 0,2 ml Nährmedium, 0,01 ml der entsprechenden Substanzverdünnung und mit einem Tropfen Keimsuspension (0,01 ml) beschickt und 18 bis 20 Stunden bei 37°C bebrütet. Eine Lösungsmittelkontrolle wurde stets mitgeführt.

Die Ablesung wurde makroskopisch vorgenommen, wobei die jeweilige Grenzkonzentration (= niedrigste noch bakterio-  
statisch wirksame Konzentration) ermittelt wurde.

Als Testorganismen wurden benützt:

*Staphylococcus aureus* SG 511, *Escherichia coli* ATCC 11 775, *Pseudomonas aeruginosa* Hamburgensis und *Pseudomonas aeruginosa* Walter, *Serratia marcescens* ATCC 13 880, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10 031 und 272, *Proteus mirabilis* Hamburgensis, *Proteus rettgeri*, *Enterobacter cloacae* ATCC 13 047, *E. coli* R+TEM ( $\beta$ -Lactamase-Träger).

in der folgenden Tabelle 1 sind die ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) für typische Vertreter der erfindungsgemäßen Verbindungen aufgeführt:

#### a) Penicilline

Natriumsalze von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit A=p-Hydroxyphenyl und folgender Bedeutung von  $-Y-R_1$




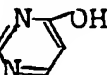

$-Y-R_1$	Verbindung
$-\text{SO}_2\text{NH}-$ 	A
$-\text{SO}_2\text{NH}-$ 	B
$-\text{SO}_2\text{NH}-$ 	C
$-\text{SO}_2\text{NH}-$ 	D
$-\text{SO}-$ 	E
im Vergleich zu Azlocillin	F

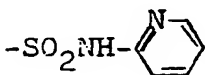
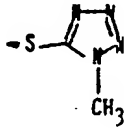
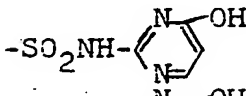
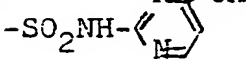
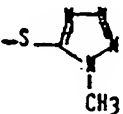
Tabelle 1

Substanz	E.coli ATCC 11775	Pseud. aerug. Hbg.	Pseud. aerug. Walter	Serrat. marcesc. ATCC 13880	Klebs. pneum. ATCC 10031	Klebs.. pneum.	Prot. mira- bilis	Prot. rett- geri	Eb. cloac-ae ATCC 13047
A	0,06	2	2	0,12	0,25	0,25	0,06	0,25	0,5
B	0,26	2	1	0,25	1	2	0,06	1	2
C	0,25	1	2	0,25	1	1	0,06	0,25	1
D	0,12	1	1	0,25	2	2	0,06	0,5	2
E	0,06	1	1	0,06	0,25	0,5	0,06	0,25	0,25
F	8	8	8	4	32	32	2	8	32

ORIGINAL INSPECTED

3027530

Die Tabelle 2 zeigt die MHK-Werte von 3 erfindungsgemäßen Cephalosporinen (A = p-Hydroxyphenyl und E = Wasserstoff) im Vergleich zu Cefuroxim und Cephazolin:

-Y-R <sub>1</sub>	D	Verbindung
		G
	-OCOCH <sub>3</sub>	H
		J

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle 2

Mik-Werte verschiedener Cephalosporine (in µg/ml)

Verbin- dung	S.aureus SG 511	E.coli ATCC 11775	Pseud. aerug. Hbg.	Pseud. aerug. Walter	Klebs. pneum. ATCC	Klebs. pneum.	Prot. mir. Hbg.	Prot. rettg.	Eb. cloa- ceae	E.coli R+TEM	Serr. marcesc. ATCC
					10031	272					13880
Cefuroxim	1	8	>128	>128	2	4	0,5	2	32	4	8
Cephazolin	0,06	4	>128	>128	1	2	4	>128	>128	4	>128
G	0,5	0,12	8	4	0,12	0,25	0,12	0,5	0,5	4	0,25
H	0,5	0,5	16	8	0,5	0,5	0,25	1	2	8	1
J	0,5	0,25	4	4	0,25	0,25	0,06	0,25	0,25	4	0,25

Wie aus den vorstehenden Tabellen ersichtlich wird, sind die genannten Verbindungen den Vergleichssubstanzen in ihrer Wirksamkeit gegenüber typischen gramnegativen Hospitalkeimen bei Erhalt der Wirkung gegen grampositive Keime deutlich überlegen. Hervorzuheben ist die gute Wirksamkeit gegen Pseudomonasstäme, die bei den Vergleichssubstanzen nicht in so ausgeprägter Weise vorhanden ist.

ORIGINAL INSPECTED

3027530

Die akute Toxizität wurde durch perorale und subcutane Applikation der Verbindungen der Tabelle 1 und 2 an weißen Laboratoriumsmäusen in steigenden Dosen bestimmt.

Die LD<sub>50</sub> ist die Dosis, nach deren Applikation 50 % der Tiere innerhalb von 8 Tagen sterben. Sämtliche Substanzen zeigten bei oraler Gabe eine LD<sub>50</sub> von über 4 g/kg, bei subcutaner Gabe eine LD<sub>50</sub> von über 3 g/kg, d.h. bei 3 g/kg starben keine Tiere, sie sind damit für die Praxis untoxisch.

Eine Reihe der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in vivo bei experimentellen Infektionen an Mäusen untersucht. Man verwendete als pathogene Bakterien E.coli ATCC 11775 und Pseudomonas aeruginosa Walter. Es wurde eine intraperitoneale Infektion mit 0,2 ml einer Bakteriensuspension (mit 5 % Mucin) gesetzt. Dies entspricht etwa  $1,4 \times 10^6$  Keime E.coli bzw.  $1,3 \times 10^6$  Keime Pseudomonas/Maus. Weibliche Mäuse vom Stamm NMRI wurden in Gruppen von jeweils 10 Tieren aufgeteilt, zwei Gruppen blieben unbehandelt, die restlichen Gruppen wurden mit verschiedenen Dosen der jeweiligen erfindungsgemäßen Cephalosporine subcutan zur Bestimmung der ED<sub>50</sub> (Dosis bei der 50 % der Tiere überleben) behandelt. Bei der E.coli-Infektion wurde am ersten Tag dreimal therapiert (1,4 und 7 h post-Infektionem) und am 2. Tag 2 mal. Bei der Pseudomonas-Infektion wurde am ersten Tag 6x (1,3,5,7,9,11 h post-Infektionem) und an den darauffolgenden 2 Tagen zweimal täglich behandelt.

Der Beobachtungszeitraum betrug in beiden Fällen 7 Tage. Sämtliche Verbindungen der Tabellen zeigten dabei eine ED<sub>50</sub> gegenüber E.coli von kleiner 2 mg/kg (pro Dosis) gegenüber Azlocillin ( 35 mg/kg) und Cefuroxim ( 37 mg/kg) und eine ED<sub>50</sub> gegenüber Pseudomonas von kleiner 15 mg/kg (pro Dosis) gegenüber Azlocillin ( 110 mg/kg) und Cefuroxim (unwirksam)



Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, pharmazeutische Mittel zu schaffen, die bei der Behandlung infektiöser Krankheiten sowohl beim Menschen als auch beim Tier wertvoll sind.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragées, Kapseln, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Salben, Gele, Cremes, Puder und Sprays genannt. Vorteilhafterweise wird der Wirkstoff in der Human- oder Tiermedizin oder ein Gemisch der verschiedenen Wirkstoffe der allgemeinen Formel I in einer Dosierung zwischen 5 und 500, vorzugsweise 10-200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden verabreicht, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe, vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 250, insbesondere 10 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Im Falle der Anwendung als Futterzusatzmittel können die neuen Verbindungen in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden. Dadurch kann eine Infektion durch gramnegative oder grampositive Bakterien verhindert, gebessert und/oder geheilt werden und ebenso eine Förderung

des Wachstums und eine Verbesserung der Verwertung des Futters erreicht werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

ORIGINAL INSPECTED

1007-00

3027530

- 28 - 50

# I. Darstellung der Ausgangsprodukte

## Beispiel 1 Aminopyrimidine

### 1a) 5-Amino-4-hydroxy-2-(2'-pyridylaminosulfonyl)anilino-7-pyrimidin

Eine Lösung von 7 g (0,025 Mol) 4-(2'-Pyridylaminosulfonyl)-nitrobenzol in 400 ml Eisessig wird unter Zusatz von 4 g Raney-Nickel 13 Stunden bei 5 bar hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Raney-Nickels wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Wasser verrieben und mit konzentriertem Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Nach Absaugen und Trocknen des kristallinen Rückstands erhält man 6,3 g (100 %) 4-(2'-Pyridylaminosulfonyl)-anilin, Fp.: 172-174°C.

1,5 g (0,006 Mol) 4-(2'-Pyridylaminosulfonyl)-anilin und 0,935 g (0,005 Mol) 4-Hydroxy-2-methylthio-5-nitropyrimidin werden in 40 ml Eisessig 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die entstandene Fällung wird abgesaugt, mit Methanol aufgekocht und nach dem Erkalten wieder abgesaugt. Man erhält 0,35 g (18 %) 4-Hydroxy-5-nitro-2-(2'-pyridylaminosulfonyl)-anilino-7-pyrimidin.

2 g (0,00515 Mol) der so erhaltenen Nitroverbindung werden in 40 ml Wasser suspendiert, mit 6 ml konzentriertem Ammoniak und unter Rühren portionsweise mit 8 g Natriumdithionit versetzt, wobei die Nitroverbindung unter Wärmeentwicklung in Lösung geht. Es wird noch 3,5 Stunden gerührt und die entstandene Fällung abgesaugt. Man erhält 1,2 g (55,5 %) der gewünschten Verbindung.

Fp.: 229-231°C

Ber.: C 46,14 H 3,61 N 21,52

Gef.: 46,31 3,99 21,90

ORIGINAL INSPECTED

1b) 5-Amino-4-hydroxy-2-(4'-(4"-hydroxy-2"-pyrimidinylamino-sulfonyl)anilino)-pyrimidin

Eine Lösung von 7,48 g (0,04 Mol) 4-Hydroxy-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und 4,1 g (0,044 Mol) Anilin in 100 ml Äthylenglykol-mono-äthyläther wird 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in Eiswasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 7,5 g (80,6 %) 2-Anilino-4-hydroxy-5-nitropyrimidin.

5 g (0,0215 Mol) 2-Anilino-4-hydroxy-5-nitropyrimidin werden unter Kühlung mit Eiswasser und Rühren in 12 ml Chlorsulfonsäure eingetragen. Es wird 0,5 Stunden bei 0°C, dann noch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend die Lösung auf ca. 120 g Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum bei Raumtemperatur über Calciumchlorid getrocknet. Man erhält 6,4 g (90 %) 4-(4'-Hydroxy-5'-nitro-2'-pyrimidinylamino)-phenyl-sulfochlorid.

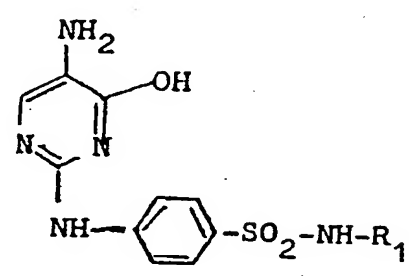
3,3 g (0,01 Mol) 4-(4'-Hydroxy-5'-nitro-2'-pyrimidinylamino)-phenylsulfochlorid werden in 400 ml Aceton suspendiert, die Suspension zum Sieden erhitzt und 2,33 g (0,021 Mol) Isocytosin portionsweise zugesetzt. Anschließend wird noch 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Das Aceton wird bis auf ca. 20 ml abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verrieben. Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man 3,2 g (79 %) 4-Hydroxy-5-nitro-2-(4'-(4"-hydroxy-2"-pyrimidinylaminosulfonyl)anilino)-pyrimidin.

10-07-80

2,3 g (0,0056 g Mol) 4-Hydroxy-5-nitro-2- $\bar{4}'$ -(4"-hydroxy-2"-pyrimidinylamino-sulfonyl)-anilino $\bar{7}$ -pyrimidin werden in 80 ml Wasser und 5 ml konzentriertem Ammoniak suspendiert, unter Rühren 6 g Natriumdithionit zugesetzt und etwa 10 Minuten schwach erwärmt, wobei fast alles in Lösung geht. Nach Abfiltrieren von geringen Mengen unlöslicher Nebenprodukte wird die Lösung mit 2 N-Salzsäure auf pH 7 gebracht und der entstehende Niederschlag abgesaugt. Man erhält 1 g (47 %) 5-Amino-4-hydroxy-2- $\bar{4}'$ -(4"-hydroxy-2"-pyrimidinyl-amino-sulfonyl)-anilino $\bar{7}$ -pyrimidin.

Die Aminopyrimidine werden, wenn sie nicht direkt rein anfallen, durch Chromatographie über einer Kieselgelsäule mit Methanol/Chloroform 1:5 als Fließmittel gereinigt.

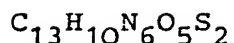
Nach Methode 1a oder 1b wurden folgende neue Pyrimidine der allgemeinen Formel III synthetisiert:



ORIGINAL INSPECTED

R <sub>1</sub>	Ausbeute bei der Reduktion %	NMR-Spektrum (DMSO/ CD <sub>3</sub> OD) Signale bei ppm; Fp. in °C oder Analysenwerte
1c) 3-Pyridyl-	15	NMR-Spektrum: 7,25, s, 1H); 7,3(m, 1H); 7,3 (m, 5H); 8,4(d, d2H). Fp. 215-218°C; IR- Spektrum: 1660, 1165, 1365 cm <sup>-1</sup> .
1d) 6-Methoxy-3- pyridyl-	35	NMR-Spektrum: 1,6 (breites s, 6H); 3,75 (breites s, 4H), 7,2 (s, 1H); 7,8 (breites m, 6H).
1e) 2-Piperidino-5- pyrimidinyl	30	Ber.: C 45,81 H 4,08 N 23,37 S 7,64 Gef.: C 45,28 H 4,10 N 23,72 S 8,00
1f) 2,4-Dimethoxy-5- pyrimidinyl-	20	NMR-Spektrum: 3,15 (s, 3H), 7,15(s, 1H), 7,8(breites s, 6H), 8,45(s, 1H).
1g) 6-Methylsulfonyl- 3-pyridyl-	90	Zers. 215°C
1h) 3-Hydroxy-6- pyridazinyl-		
1i) 5-Amino-4-hydroxy-2- <u>4'</u> -(2"-thiazolylaminosulfonyl)anilino-7- pyrimidin		

α) 2,5 g (0,01 Mol) 2-(p-Aminobenzolsulfonyl)-aminothiazol und  
1,87 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-2-methylthio-5-nitropyrimidin  
werden in 30 ml Eisessig zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen  
wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausbeute 2,2 g  
(55,7 % der Theorie), Fp.: > 270°C.



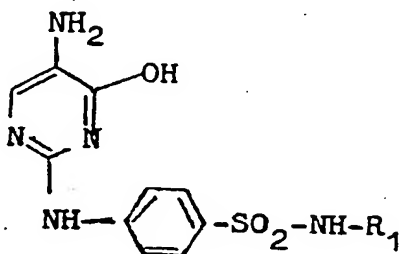
Ber.: C 39,59 H 2,56 N 20,31 S 16,26

Gef.: 39,66 2,79 20,14 16,56

NMR-Spektrum (DMSO/CD<sub>3</sub>OD) Signale bei ppm: 6,8 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,85 (s, 4H), 9,0 (s, 1H).

B) 4,5 g (0,11 Mol) 4-Hydroxy-5-nitro-2/4'-(2"-thiazolyl-aminosulfonyl)-anilino]-pyrimidin werden in 50 ml Dimethylformamid und 3,5 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und mit 1 g Palladium auf Kohle (20%ig) 8 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird weitgehend eingeeengt, in Wasser aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wird auf pH 4 eingestellt und das ausgeschiedene Produkt abgesaugt. Man erhält 1,2 g eines oxidationsempfindlichen Produkts, Fp.: >250°C.

Nach dieser Methode wurden die folgenden Pyrimidine der allgemeinen Formel III hergestellt:



R <sub>1</sub>	NMR-Spektrum (DMSO/CD <sub>3</sub> OD), Signale bei ppm, Fp. in °C
1k) 4-Äthoxycarbonyl-2-thiazolyl-	NMR-Spektrum: 1,3(t,3H), 4,3(q,2H), 7,2(s,1H), 7,65 (s,1H), 7,8(s,4H).
1l) 5-Äthoxycarbonyl-2-thiazolyl	NMR-Spektrum: 1,3(t,3H), 4,3(q,2H), 7,2(s,1H), 7,75 (s,4H), 8,1(s,1H).
1m) 5-Methyl-3-isoxazolyl	Fp. 215-220°C
1n) 4-Carboxy-2-thiazolyl	NMR-Spektrum: 7,1(s,1H), 7,5(s,1H), 7,7(q,4H).
1o) 2-Tetrazolyl	NMR-Spektrum: 7,2(s,1H), 7,75(s,4H).
1p) 5-Amino-4-hydroxy-2-(4'-phenylaminosulfonyl-anilino)-pyrimidin	

6,0 g (0,03 Mol) 2-Äthylmercapto-4-hydroxy-5-nitro-pyrimidin und 8,1 g (0,033 Mol) p-Phenylamino-sulfonyl-anilin werden in 50 ml Eisessig zum Sieden erhitzt, wobei der Eisessig kontinuierlich abdestilliert wird. Die Temperatur der zurückbleibenden Schmelze wird 15 Minuten auf 180°C gehalten. Nach dem Abkühlen gibt man 50 ml Äthanol zu und saugt ab.  
Ausbeute: 6,9 g (59,5 %), Fp. > 240°C.

3,87 g des so erhaltenen Produkts werden in 70 ml Ammoniak gelöst. Man fügt 5 g Natriumdithionit zu und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Die Lösung wird unter Eiskühlung auf pH 6,2 mit Schwefelsäure angesäuert und der Niederschlag abgesaugt.

Die Reinigung des entstandenen Pyrimidins erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluens (4:1). Ausbeute: 1,3 g.

Analyse Ber.:	C 53,77	H 4,23	N 19,60	S 8,97
Gef.:	53,10	4,48	19,02	8,97



1q) 5-Amino-4-hydroxy-2-(4'-(4"-hydroxy-phenylamino-sulfonyl)-anilino)-pyrimidin

10 g 4-(4'-Hydroxy-phenylamino-sulfonyl)-anilin werden in 1 l Wasser bei 70°C gelöst. Portionsweise werden 7,5 g 2-Chlor-4-hydroxy-5-nitro-pyrimidin-Natriumsalz zugegeben. Man rührt 1 Stunde bei 70°C, kühlt ab und saugt den Niederschlag ab. Ausbeute: 5,2 g (50 %).

Die Reduktion erfolgt analog Beispiel 1p.

Ausbeute: 2,4 g (54,5 %),

Analyse: Ber.:	C 51,46	H 4,05	N 18,76
Gef.:	51,88	4,20	17,99

1r) 5-Amino-4-hydroxy-2-(4'-(4"-aminosulfonyl-phenylamino-sulfonyl)-anilino)-pyrimidin

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 1g, ausgehend von 9,82 g (0,03 Mol) 4-(4'-Aminosulfonyl-phenylamino-sulfonyl)-anilin und 8,6 g Nitropyrimidin.

Die Reduktion erfolgte katalytisch in Methanol unter Zusatz von konzentrierter Salzsäure mit Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator.

Das Amin wird mit Natronlauge bei pH 5,0 freigesetzt.

Analyse: Ber.:	C 44,03	H 3,70	N 19,26
Gef.:	44,20	3,81	18,64

1s) 5-Amino-4-hydroxy-2-(4'-phenylsulfinyl-anilino)-pyrimidin

2,35 g (0,01 Mol) p-Nitrophenyl-phenylsulfid werden in 40 ml Ameisensäure gelöst und bei Raumtemperatur 0,85 g (0,01 Mol) 40%iges Perhydrol zugesetzt. Nach 2,5 Stunden wird die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser verrieben und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen erhält man 2,4 g (97 %) 4-Nitrophenyl-phenylsulfoxid.

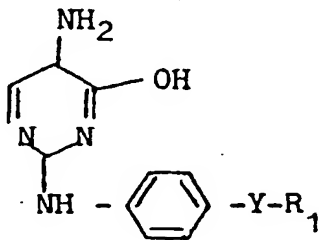
2,4 g (0,097 Mol) 4-Nitrophenyl-phenyl-sulfoxid werden in 80 ml Äthanol gelöst und in Gegenwart von 0,5 g Raney-Nickel bei 50°C und 5 bar hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule (Laufmittel Chloroform/Methanol 19:1) gereinigt.

Man erhält 950 mg (45 %) 4-Aminophenyl-phenyl-sulfoxid.  
Ep.: 148-150°C.

Zu 900 mg (0,00414 Mol) 4-Aminophenyl-phenyl-sulfoxid in 20 ml Dioxan werden 900 mg (0,00417 Mol) 2-Chlor-4-hydroxy-5-nitro-pyrimidin-natrium-monohydrat in 20 ml Wasser zugesetzt. Die Lösung wird 3 Stunden unter Rückfluß gekocht, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,3 g (88 %) 4-Hydroxy-5-nitro-2-(4'-phenylsulfinyl-anilino)-pyrimidin.

Zur Suspension von 1,3 g (0,0036 Mol) 4-Hydroxy-5-nitro-2-(4'-phenylsulfinyl-anilino)-pyrimidin in 30 ml Wasser und 10 ml konzentriertem Ammoniak werden 3,2 g Natriumdithionit zugesetzt und das Ganze 10 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt. Aus der dabei erhaltenen Lösung fällt beim Neutralisieren mit Eisessig ein Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Man erhält 945 mg (79,4 %) 5-Amino-4-hydroxy-2-(4'-phenylsulfinyl-anilino)-pyrimidin.  
NMR-Spektrum (DMSO/CD<sub>3</sub>OD) Signale bei ppm: 7,1 (s, 1H); 7,6 (breites m, 9H).

Nach Verfahren 1s) wurden folgende neue Pyrimidine synthetisiert:



ORIGINAL INSPECTED

-Y-R <sub>1</sub>	Ausbeute bei der Reduktion	NMR-Spektrum (DMSO/CD <sub>3</sub> OD), Signale bei ppm:
	g	
t) Phenylsulfonyl-	70	7,1(s,1H); 7,7(breites m,9H)
u) Benzylsulfonyl-	63	4,5(s,2H); 7,3(m,6H); 7,7 (dd,4H)
v) 2-Acetylamino-5- thiazolylsulfonyl-	89	2,2(s,3H); 7,15(s,1H); 7,8 (breites s,4H); 8,05(s,1H).
w) 4-Acetylamino- phenylsulfonyl-	20	2,0(s,3H); 7,1(s,1H); 7,75 (breites d,8H)
x) Benzylsulfinyl-	75	4,15 (d,2H); 7,15(s,1H); 7,25(m,5H); 7,5(dd,4H)
y) 4-Aminosulfonyl- phenylsulfonyl	90	7,15(s,1H); 7,9(2dd,8H)
z) 4-Aminosulfonyl- phenylsulfinyl	35	7,15(s,1H); 7,8(m,8H)

## Beispiel 2

### Darstellung der Ureidocarbonsäuren

a) D- - (4-Hydroxy-2-/4'- (2"-pyridylaminosulfonyl) anilino/7-5-pyrimidinyl)-ureido-p-hydroxy-phenylelessigsäure:


4,05 g (0,01 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2-/4'- (4"-aminosulfonyl-phenylsulfinyl) anilino/7-pyrimidin werden in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert, 10 ml N,N-Diäthyl-trimethylsilylamin zugegeben und unter Rückfluß gekocht, bis alles gelöst ist. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und

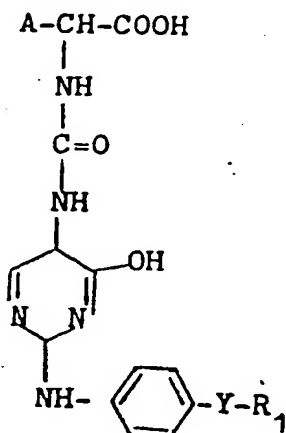
unter Eiskühlung zu einer Lösung von 0,99 g (0,01 Mol) Phosgen in 100 ml Tetrahydrofuran unter Rühren zugetropft. Man läßt 10 Minuten reagieren und entfernt überschüssiges Phosgen durch Einengen im Vakuum auf ca. 150 ml. Die so erhaltene Lösung wird unter Rühren und Eiskühlung zu einer Lösung von 1,84 g (0,011 Mol) D(-)- $\alpha$ -4-Hydroxyphenylglycin in 50 ml Wasser und einer solchen Menge Triäthylamin, die gerade ausreicht, um das 4-Hydroxyphenylglycin in Lösung zu halten (pH 9), zugetropft. Gegen Ende der Umsetzung wird der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von weiterem Triäthylamin bei pH 7 gehalten. Es wird 1 Stunde bei 0°C, eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Tetrahydrofuran im Vakuum abdestilliert, die zurückbleibende wäßrige Lösung auf 300 ml verdünnt, von wenig Unlöslichem abfiltriert und das Filtrat mit 2 n Salzsäure auf pH 2 gebracht. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2,9 g (49 %).

NMR-Spektrum (DMSO + CD<sub>3</sub>OD) Signale bei ppm: 5,15 (s, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,3 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,85 (s, 4H), 8,1 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

Nach dieser Methode wurden folgende Ureidocarbonsäuren der

allgemeinen Formel IV (R = -NH--Y-R<sub>1</sub>) synthetisiert:



ORIGINAL INSPECTED

A	Y-R <sub>1</sub>	Ausbeute (%)	NMR-Spektrum (DMSO + CD <sub>3</sub> OD) Signale bei ppm:
2b	p-Hydroxyphenyl 3-Pyridylaminosulfonyl	42,5	5,15(s,1H), 6,75(d,2H), 7,3(m,3H) 7,75(breites m,5H), 8,3(s+s,1+1H).
2c	p-Hydroxyphenyl 4-Hydroxy-2-pyrimidinyl-aminosulfonyl	57	5,10(s,1H), 6,75(d,2H), 7,30(m,4H), 7,65(q,4H), 8,3(s,1H).
2d	p-Hydroxyphenyl Phenylaminosulfonyl	51	5,15(s,1H), 6,80(d,2H), 7,25(m,5H), 7,65(d,2H), 7,95(d,2H), 8,35(s,1H).
2e	p-Hydroxyphenyl 4-Hydroxyphenyl-amino-sulfonyl	62,5	5,20(s,1H), 6,6-7,0(m,6H), 7,25(d,2H), 7,55(d,2H), 7,9(d,2H), 8,30(s,1H).
2f	p-Hydroxyphenyl 2-Thiazolylamino-sulfonyl	39,5	5,10(s,1H), 6,8(m,3H), 7,2(m,3H), 7,8(s,4H), 8,3(s,1H).
2g	p-Hydroxyphenyl Phenylsulfinyl	50	5,15(s,1H), 6,7(d,2H), 7,2(d,2H), 7,85-8,0 (m,9H), 8,2(s,1H).

20

3027530

II Darstellung der Penicilline der allgemeinen Formeln I bzw. I'Beispiel 1

D-2'-/3-(4-Hydroxy-2-{4'-(2"-pyridylaminosulfonyl)anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido/-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

1,05 g (0,00239 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2-/4'-(2"-pyridylaminosulfonyl)anilino-7-pyrimidin werden mit 10 ml N,N-Diäthyltrimethylsilylamin und 200 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Rückfluß 30 Minuten gekocht. Es entsteht eine klare Lösung, die im Hochvakuum zur Trockne eingedampft wird. Man löst den Rückstand in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran und tropft diese Lösung unter Eiskühlung zu 250 mg Phosgen, das in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst ist. Man rührt etwa 30 Minuten nach und leitet anschließend Stickstoff durch die Lösung, um nicht umgesetztes Phosgen zu entfernen.

Man suspendiert 1,35 g Amoxicillin-trihydrat (0,00322 Mol) in 40 ml wäßrigem 80%igem Tetrahydrofuran und kühlt auf 0°C ab. Dann wird soviel Triäthylamin zugegeben, daß eine Lösung entsteht. Nun wird die Lösung des mit Phosgen umgesetzten 5-Amino-4-hydroxy-2-/4'-(2"-pyridylaminosulfonyl)anilino/-pyrimidins unter Eiskühlung und Rührung zugetropft, wobei der pH-Wert mit Triäthylamin auf 7,5 gehalten wird. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur, gibt 100 ml Wasser zu und entfernt das Tetrahydrofuran im Vakuum. Die zurückbleibende Wasserphase wird von einer Trübung abfiltriert und unter Eiskühlung bei Temperaturen unter +5°C mit 2 n Salzsäure auf pH 2,5 gebracht. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und im Exsiccator getrocknet. Zu dem Festprodukt wird eine Lösung von 417 mg Natrium-äthylhexanoat in 40 ml Methanol zugegeben, wobei der größte Teil in Lösung geht. Nach dem Abfiltrieren von unlöslichen Anteilen wird die Lösung mit 150 ml Äther versetzt. Das ausge-

fallene Natriumsalz wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,10 g Natriumsalz (48,6 %).

IR-Spektrum: 1765, 1660, 1630  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d, 6H), 4,05 (s, 1H), 5,45 (q, 2H+s, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,25 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,85 (s, 4H), 8,1 (d, 1H), 8,3 (s, 1H).

### Beispiel 2

D- $\alpha$ - $\beta$ -(4-Hydroxy-2-{4'-(3"-pyridylaminosulfonyl)anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido- $\gamma$ -p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt.

Man geht aus von 1,05 g Amoxicillin-trihydrat (0,0025 Mol) sowie dem Umsetzungsprodukt von 972 mg (0,0025 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2- $\beta$ -(4'-(3"-pyridylaminosulfonyl)anilino)- $\gamma$ -pyrimidin mit 10 ml N,N-Diäthyl-trimethylsilylamin und 247 mg Phosgen.

Ausbeute: 1,25 g Natriumsalz (65 % der Theorie);

IR-Spektrum: 1765, 1660, 1330, 1150  $\text{cm}^{-1}$ ,

NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d, 6H), 4,1 (s, 1H), 5,4 (m, 3H), 6,75 (d, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,75 (breites m, 5H), 8,3 (s+2, 2H).

### Beispiel 3

D- $\alpha$ - $\beta$ -(4-Hydroxy-2-{4'-(4"-hydroxy-2"-pyrimidinylaminosulfonyl)anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido- $\gamma$ -p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt. Man geht aus von 1,0 g (0,0024 Mol) Amoxicillin-trihydrat sowie dem Umsetzungsprodukt von 820 mg (0,00218 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2- $\beta$ -(4'-(4"-hydroxy-2"-pyrimidinylaminosulfonyl)anilino)- $\gamma$ -pyrimidin mit 10 ml Hexamethyldisilazan und 216 mg Phosgen.

Ausbeute: 700 mg Natriumsalz (40 % der Theorie).

IR-Spektrum: 1765, 1655, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ,

NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d, 6H), 4,1 (s, 1H), 5,45 (m, 3H), 6,75 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,8 (q, 4H), 8,3 (s, 1H).

#### Beispiel 4

D- $\alpha$ -2-(4-Hydroxy-2-{4'-(6"-methoxy-3"-pyridylaminosulfonyl)anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido-7-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt. Man geht aus von 654 mg (0,00156 Mol) Amoxicillin-trihydrat sowie dem Umsetzungsprodukt von 550 mg (0,00142 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2-{4'-(6"-methoxy-3"-pyridylaminosulfonyl)anilino}-pyrimidin mit 5 ml Hexamethyldisilazan und 140 mg Phosgen.

Ausbeute: 700 mg Natriumsalz (61 % der Theorie),

IR-Spektrum: 1770, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ,

NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d, 2H), 3,3 (s, 3H), 4,2 (s, 1H), 5,5 (m, 3H), 6,75 (m, 3H), 7,1-8 (breites m, 8H), 8,35 (s, 1H).

#### Beispiel 5

D- $\alpha$ -2-(4-Hydroxy-2-{4'-(6"-methylsulfonyl-3"-pyridylaminosulfonyl)anilino}-5-pyrimidinyl)ureido-7-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt. Man geht aus von 419 mg (0,001 Mol) Amoxicillin-trihydrat sowie dem Umsetzungsprodukt von 390 mg (0,00089 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2-{4'-(6"-methylsulfonyl-3"-pyridylaminosulfonyl)anilino}-pyrimidin mit 3 ml N,N-Diäthyl-trimethylsilylamin und 100 mg Phosgen.

ORIGINAL INSPECTED



Ausbeute: 415 mg Natriumsalz (55 % der Theorie),  
IR-Spektrum: 1760, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ,  
NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d, 6H), 3,15 (s, 3H), 4,1 (s, 1H), 5,5 (m, 3H), 6,7 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,8 (breites m, 6H), 8,3 (d, 2H).

#### Beispiel 6

D- $\alpha$ -[3-(4-Hydroxy-2-{4'-(2'',4''-dimethoxy-5-pyrimidinylamino-sulfonyl)anilino}-5-pyrimidinyl)ureido]-p-hydroxybenzyl-penicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt. Man geht aus von 189 mg (0,00045 Mol) Amoxicillin-trihydrat sowie dem Umsetzungsprodukt von 200 mg (0,000447 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2-[4'-(2'',4''-dimethoxy-5-pyrimidinylaminosulfonyl)anilino]-pyrimidin mit 10 ml N,N-Diäthyl-trimethylsilylamin und 50 mg Phosgen.

Ausbeute: 150 mg Natriumsalz (40% der Theorie);  
IR-Spektrum: 1775, 1660, 1515/1535  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d, 6H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (s, 1H), 5,5 (m, 3H), 6,7 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,7 (m, 4H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).

#### Beispiel 7

D- $\alpha$ -[3-(4-Hydroxy-2-{4'-(2''-piperidino-5-pyrimidinylamino-sulfonyl-anilino)-5-pyrimidinyl)-ureido]-p-hydroxybenzyl-penicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt. Man geht aus von 346 mg (0,000825 Mol) Amoxicillin-trihydrat sowie dem Umsetzungsprodukt von 330 mg (0,00075 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2-[4'-(2''-piperidino-5-pyrimidinylaminosulfonyl)anilino]-

pyrimidin mit 10 ml Hexamethyldisilazan und 74 mg Phosgen.  
Ausbeute: 145 mg Natriumsalz (22,6 % der Theorie),  
IR-Spektrum: 1765, 1660, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ,  
NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,6 (breites d, 12H), 3,7 (breites s, 4H), 5,45 (m, 3H), 6,75 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,6-8,1 (m, 6H), 8,3 (s, 1H).

#### Beispiel 8

D- $\alpha$ -[3-(4-Hydroxy-2-{4'-(2"-thiazolyl-aminosulfonyl-anilino)}-5-pyrimidinyl)-ureido]-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Herstellung analog Beispiel 1 aus 1,25 g (0,003 Mol) Amoxicillin-trihydrat, 1,09 g (0,003 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2-[4'-(2"-thiazolyl-aminosulfonyl)-anilino]-pyrimidin, 15 ml Diäthyl-trimethyl-silylamin und 300 mg Phosgen.

Ausbeute: 1,1 g (48 % der Theorie),  
IR-Spektrum: 1765, 1660, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ,  
NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d, 6H), 4,05 (s, 1H), 5,4 (m, 3H), 6,75 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 7,8 (s, 4H), 8,3 (s, 1H).

#### Beispiel 9

D- $\alpha$ -[3-(4-Hydroxy-2-{4'-(4"-aminosulfonylphenylsulfinyl)-anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido]-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt. Man geht aus von 460 mg (0,0011 Mol) Amoxicillin-trihydrat sowie dem Umsetzungsprodukt von 405 mg (0,001 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2-[4'-(4"-aminosulfonyl-phenylsulfinyl)anilino]-pyrimidin mit 3 ml N,N-Diäthyl-trimethylsilylamin und 989 mg Phosgen.

ORIGINAL INSPECTED

Ausbeute: 430 mg Natriumsalz (53 % der Theorie);  
IR-Spektrum: 1765, 1660, 1330, 1150  $\text{cm}^{-1}$ ;  
NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d,6H),  
4,1 (s,1H), 5,4 (d,3H), 6,75 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,5-8,15  
(m,8H), 8,3 (s,1H).

#### Beispiel 10

D- $\alpha$ - $\sqrt{3}$ -(4-Hydroxy-2-{4'-phenylsulfinyl-anilino}-5-pyrimidinyl)-  
ureido-7-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt. Man geht aus von 692 mg (0,00165 Mol) Amoxicillin-trihydrat sowie dem Umsetzungsprodukt von 489 mg (0,0015 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2-(4"-phenylsulfinyl-anilino)-pyrimidin mit 5 ml N,N-Diäthyl-trimethylsilylamin und 148 mg Phosgen.

Ausbeute: 530 mg Natriumsalz (47,8 % der Theorie);  
IR-Spektrum: 1765, 1660, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ;  
NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d,6H), 4,1 (s,1H), 5,4 (m,3H), 6,7 (d,2H), 7,2 (d,2H), 7,85-8,0 (m,9H), 8,2 (s,1H).

#### Beispiel 11

D- $\alpha$ - $\sqrt{3}$ -(4-Hydroxy-2-{4'-(4"-aminosulfonylphenylsulfonyl)-anilino}-5-pyrimidinyl)ureido-7-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt. Man geht aus von 646 mg (0,00154 Mol) Amoxicillin-trihydrat sowie dem Umsetzungsprodukt von 590 mg (0,0014 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2- $\sqrt{4}$ '-(4"-aminosulfonyl-phenylsulfonyl)anilino-7-pyrimidin mit 5 ml N,N-Diäthyl-trimethyl-silylamin und 138 mg Phosgen.

Ausbeute: 650 mg Natriumsalz (55,6 % der Theorie);  
IR-Spektrum: 1765, 1660, 1600, 1510/1530  $\text{cm}^{-1}$ ;  
NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d,6H),

4,1 (s,1H), 5,4 (m,3H), 6,75 (d,2H), 7,3 (d,2H), 7,8-8,2 (m,8H), 8,35 (s,1H).

### Beispiel 12

#### D- $\alpha$ -[3-(4-Hydroxy-2-{4'-phenylsulfonylanilino}-5-pyrimidinyl)ureido]-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt. Man geht aus von 461 mg (0,0011 Mol) Amoxicillin-trihydrat sowie dem Umsetzungsprodukt von 350 mg (0,00102 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2-(4'-phenylsulfonylanilino)-pyrimidin mit 3 ml N,N-Diäthyl-trimethylsilylamin und 101 mg Phosgen. Ausbeute: 350 mg Natriumsalz (45,4 % der Theorie); IR-Spektrum: 1765, 1655, 1600, 1520  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d,6H), 4,1 (s,1H), 5,5 (breites s,3H), 6,75 (d,2H), 7,25 (d,2H), 7,5-8,1 (m,9H), 8,35 (s,1H).

### Beispiel 13

#### D- $\alpha$ -[3-(4-Hydroxy-2-{4'-benzylsulfonylanilino}-5-pyrimidinyl)ureido]-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt. Man geht aus von 645 mg (0,00154 Mol) Amoxicillin-trihydrat sowie dem Umsetzungsprodukt von 500 mg (0,0014 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2-(4'-benzylsulfonylanilino)-pyrimidin mit 5 ml N,N-Diäthyl-trimethylsilylamin und 140 mg Phosgen. Ausbeute: 530 mg Natriumsalz (49 % der Theorie); IR-Spektrum: 1765, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d,6H), 4,05 (s,1H), 4,45 (s,2H), 5,4 (m,3H), 6,7 (d,2H), 7,15 (m,7H), 7,5 (d,2H), 7,9 (d,2H), 8,35 (s,1H).

Beispiel 14

D- $\alpha$ -[3-(4-Hydroxy-2-{4'-benzylsulfinylanilino}-5-pyrimidinyl)-ureido]-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt. Man geht aus von 692 mg (0,00165 Mol) Amoxicillin-trihydrat sowie dem Umsetzungsprodukt von 510 mg (0,0015 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2-(4'-benzylsulfinylanilino)-pyrimidin mit 5 ml N,N-Diäthyl-trimethylsilylamin und 148 mg Phosgen.

Ausbeute: 425 mg (38 % der Theorie);

IR-Spektrum: 1765, 1660, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d, 6H), 4,1 (s, 1H), 5,35 (m, 3H), 6,7 (d, 2H), 7-7,5 (m, 9H), 7,8 (d, 2H), 8,25 (s, 1H).

Beispiel 15

D- $\alpha$ -[3-(4-Hydroxy-2-{4'-(2"-acetylamino-5"-thiazolylsulfonyl)anilino}-5-pyrimidinyl)ureido]-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt. Man geht aus von 920 mg (0,0022 Mol) Amoxicillin-trihydrat sowie dem Umsetzungsprodukt von 810 mg (0,002 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2-[4'-(2"-acetylamino-5"-thiazolylsulfonyl)anilino]-pyrimidin mit 10 ml N,N-Diäthyl-trimethylsilylamin und 198 mg Phosgen.

Ausbeute: 650 mg Natriumsalz (40 % der Theorie);

IR-Spektrum: 1765, 1670, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d, 6H), 2,15 (s, 3H), 4,0 (s, 1H), 5,35 (m, 3H), 6,75 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,5-8,1 (m, 5H), 8,35 (s, 1H).

### Beispiel 16

D- $\alpha$ - $\beta$ -(4-Hydroxy-2-{4'-(4"-acetylaminophenylsulfonyl)anilino}-5-pyrimidinyl)ureido}-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Dieses Penicillin wurde analog Beispiel II/1 hergestellt. Man geht aus von 646 mg (0,00154 Mol) Amoxicillin-trihydrat sowie dem Umsetzungsprodukt von 560 mg (0,0014 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2- $\beta$ -(4'-(4"-acetylaminophenylsulfonyl)-anilino)-pyrimidin mit 20 ml N,N-Diäthyl-trimethylsilylamin und 140 mg Phosgen.

Ausbeute: 750 mg Natriumsalz (66 % der Theorie);

IR-Spektrum: 1765, 1660, 1600, 1320, 1145  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d, 6H), 2,1 (s, 3H), 4,05 (s, 1H), 5,4 (m, 3H), 6,75 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,5-8,0 (m, H), 8,3 (s, 1H).

### Beispiel 17

D- $\alpha$ - $\beta$ -(4-Hydroxy-2-{4'-(5"-methyl-3"-isoxazolylaminosulfonyl)anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido}-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Herstellung analog Beispiel 1 aus 1,4 g (0,0033 Mol) Amoxicillin-trihydrat, 1,2 g (0,0033 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2- $\beta$ -(4'-(5"-methyl-3"-isoxazolyl-aminosulfonyl)anilino)-pyrimidin, 1,5 g Diäthyl-trimethylsilylamin und 0,33 g Phosgen.

IR-Spektrum: 1765, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d, 6H), 2,3 (s, 3H), 4,05 (s, 1H), 5,45 (m, 3H), 6,1 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,8 (s, 4H), 8,3 (s, 1H).

Beispiel 18

D- $\alpha$ -2-(4-Hydroxy-2-{4'-(4"-äthoxycarbonyl-2"-thiazolyl)-aminosulfonyl}-anilino)-5-pyrimidinyl)-ureido-3-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Herstellung analog Beispiel 1 aus 1,6 g (4 mMol) Amoxicillin-trihydrat, 1,74 g (4 mMol) 5-Amino-4-hydroxy-2-(4'-(4"-äthoxycarbonyl-2"-thiazolyl-aminosulfonyl)-anilino)-pyrimidin, 6 g Diäthyltrimethylsilylamin und 400 mg Phosgen.

Ausbeute: 600 mg (18 % der Theorie);

IR-Spektrum: 1770, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,3 (t, 3H), 1,55 (d, 6H), 4,0 (s, 1H), 4,15 (q, 2H), 5,4 (m, 3H), 6,8 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,70 (s, 4H), 8,3 (s, 1H).

Beispiel 19

D- $\alpha$ -2-(4-Hydroxy-2-{4'-(5"-äthoxycarbonyl-2"-thiazolyl)-aminosulfonyl}-anilino)-5-pyrimidinyl)-ureido-3-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Herstellung analog Beispiel 1 aus 1,6 g (4 mMol) Amoxicillin-trihydrat, 1,7 g (4 mMol) 5-Amino-4-hydroxy-2-(4'-(5"-äthoxycarbonyl-2"-thiazolyl-aminosulfonyl)-anilino)-pyrimidin, 3,6 g Diäthyltrimethylsilylamin und 0,4 g Phosgen.

Ausbeute: 900 mg (27 % der Theorie);

IR-Spektrum: 1765, 1665, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,25 (t, 3H), 1,5 (d, 6H), 4,05 (s, 1H), 4,15 (q, 2H), 5,4 (m, 3H), 6,75 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,75 (s, 4H), 8,3 (s, 1H).

Beispiel 20

D- $\alpha$ -[3-(4-Hydroxy-2-{4'-(4"-carboxy-2"-thiazolyl)-amino-sulfonyl}-anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido]-p-hydroxybenzyl-penicillin-Di-Natrium

Herstellung analog Beispiel 1 aus 1,6 g (4mMol) Amoxycillin-trihydrat, 1,6 g (4mMol) 5-Amino-4-hydroxy-2/[4'-(4"-carboxy-2"-thiazolyl)-aminosulfonyl]-anilino]-pyrimidin, 3,6 g Diäthyl-trimethylsilylamin und 0,4 g Phosgen.

Ausbeute: 600 mg (18 % der Theorie);

IR-Spektrum: 1775, 1630  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,55 (d, 2H), 5,1 (s, 1H), 5,5 (q, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,35 (s, 4H), 8,25 (s, 1H).

Beispiel 21

D- $\alpha$ -[3-(4-Hydroxy-2-{4'-(5"-tetrazolyl-aminosulfonyl)-anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido]-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium

Herstellung analog Beispiel 1 aus 1,4 g Amoxicillin-trihydrat 1,3 g (0,004 Mol) 5-Amino-4-hydroxy-2/[4'-(5"-tetrazolyl-aminosulfonyl)-anilino]-pyrimidin, 3,6 g Diäthyl-trimethylsilylamin und 400 mg Phosgen.

Ausbeute: 1,2 g (40 % der Theorie);

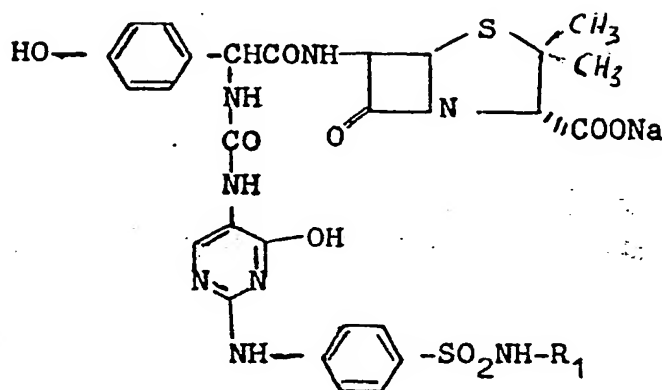
IR-Spektrum: 1765  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 1,5 (d, 6H), 4,0 (s, 1H), 5,35 (m, 3H), 6,65 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,65 (s, 4H), 8,15 (s, 1H).

ORIGINAL INSPECTED



Analog Beispiel II/1 wurden weiter folgende Penicilline der nachfolgenden Formel synthetisiert:



	$R_1$	Ausbeute	NMR-Spektrum (DMSO + $CD_3OD$ ) Signale bei ppm:
22	Phenyl	61	1,55 (d,6H), 4,05 (s,1H), 5,45 (q+s,3H), 6,75 (d,2H), 7,25 (m,5H), 7,70 (d,2H), 7,95 (d,2H), 8,35 (s,1H).
23	p-Hydroxy-phenyl	46	1,50 (d,6H), 4,0 (s,1H), 5,40 (q,2H), 5,50 (s,1H), 6,5-7,0 (m,6H), 7,3 (d,2H), 7,6 (d,2H), 7,85 (d,2H), 8,30 (s,1H).
24	p-Amino-sulfonyl-phenyl	52,5	1,50 (d,6H), 4,0 (s,1H), 5,45 (q+s, 2+1H), 7,70 (d,2H), 7,2 (m,4H), 7,6-8,0 (m,6H), 8,30 (s,1H).

ORIGINAL INSPECTED

### III Darstellung der Cephalosporine

#### Beispiel 1

Natrium-7-{D-4-3-(4-hydroxy-2-{4'-(2"-pyridylaminosulfonyl)-anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido-p-hydroxy-phenylacetamido}-3-[(1-methyl-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carboxylat

5,5 g (0,01 Mol) der nach Beispiel I, 2a erhaltenen Ureido-carbonsäure werden zusammen mit 4,2 g (0,01 Mol) 7-Amino-3-[(1-methyl-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure-Benzhydrylester in 20 ml Dimethylformamid gelöst und 2,27 g (0,011 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid zugelöst. Die Lösung wird 8 Stunden gerührt, mit 40 ml Tetrahydrofuran verdünnt und 3 Stunden im Eisbad gekühlt. Dann wird vom ausgefallenen Harnstoff abfiltriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther verrieben und abgesaugt. Das so erhaltene Rohprodukt wird in 20 ml Dimethylformamid gelöst und mit 100 ml Essigester gefällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum bei 20°C getrocknet. Ausbeute an Benzhydrylester 8,23 g (80 % der Theorie).

Der Benzhydrylester wird in wenig Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung 45 Minuten mit 4 ml Anisöl und 20 ml Trifluoressigsäure gerührt. Nach Einengen im Vakuum werden zweimal 50 ml Toluol zugesetzt und im Vakuum jeweils zur Trockne eingedampft. Zum Rückstand, aufgenommen in Methanol, wird die berechnete Menge Natrium-äthylhexanoat in Methanol zugesetzt. Durch Zusatz von Äther wird die Fällung des Natriumsalzes vervollständigt. Das Natriumsalz wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

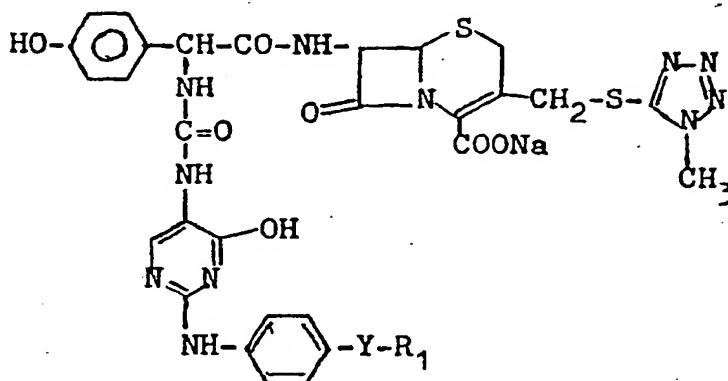
Ausbeute an Natriumsalz: 3,56 g (50 % der Theorie);

IR-Spektrum: 1760, 1660, 1615 cm<sup>-1</sup>;

ORIGINAL INSPECTED

NMR-Spektrum (DMSO + CD<sub>3</sub>OD) Signale bei ppm: 3,50 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,30 (q, 2H, teilweise durch LM verdeckt), 4,85 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,25 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,85 (s, 4H), 8,1 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).

Nach Methode III/1 wurden folgende Cephalosporine der nachfolgenden allgemeinen Formel synthetisiert:



ORIGINAL INSPECTED

$-R_1$	mit der Ureido- carbon säure des Beispiels I/	Ausbeute	NMR-Spektrum (DMSO + $CD_3OD$ ) Signale bei ppm:
2 4-Hydroxy-2-pyrimidinyl-aminosulfonyl	2c	46,5	3,45(q,2H), 3,95(s,3H), 4,25(q,2H), 4,30(d,1H), 5,45(s,1H), 5,60(d,1H), 6,80(d,2H), 7,30(m,4H), 7,80(q,2H), 8,3(s,1H).
3 3-Pyridylamino-sulfonyl	2b	53	3,40(q,2H), 3,95(s,3H), 4,30(q,2H), 4,90(d,1H), 5,50(s,1H), 5,60(d,1H), 6,75(d,2H), 7,35(m,3H), 7,75(breites m,5H), 8,25(s,1H), 8,30(s,1H).
4 Phenylamino-sulfonyl	2d	59,5	3,40(q,2H), 3,90(s,3H), 4,30(q,2H), 4,85(d,1H), 5,45(s,1H), 5,60(d,1H), 6,80(d,2H), 7,30(m,5H), 7,65(d,2H), 7,95(d,2H), 8,35(s,1H).
5 4-Hydroxyphenyl-amino-sulfonyl	2e	44	3,40(q,2H), 3,95(s,3H), 4,20(q,2H), 4,85(d,1H), 5,50(s,1H), 5,60(d,1H), 6,6-7,1(m,6H), 7,25 (d,2H), 7,55(d,2H), 7,85 (d,2H), 8,30(s,1H).
6 2-Thiazolyl-aminosulfonyl	2f	49,5	3,35(q,2H), 3,90(s,3H), 4,25(m,2H), 4,90(d,1H), 5,50(s,1H), 5,60(d,1H), 6,8(m,3H), 7,2(m,3H), 7,85(s,4H), 8,30(s,1H).
7 Phenylsulfinyl	2g	61	3,40(m,2H), 3,95(s,3H), 4,30(m,2H), 4,90(d,1H), 5,50(s,1H), 5,60(d,1H), 6,7(d,2H), 7,2(d,2H), 7,65-8,0(m,9H), 8,2(s,1H).

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 8

Natrium-7-{D- $\alpha$ -[3-(4-hydroxy-2-{4'-(2"-pyridylaminosulfonyl)-anilino}-5-pyrimidinyl)-ureido]-p-hydroxy-phenylacetamido}-3-acetoxymethyl-ceph-3-em-4-carboxylat

2,75 g der Ureidocarbonsäure des Beispiels I,2a werden in 50 ml Dimethylformamid nach 25 ml Methylenchlorid zusammen mit 0,5 g N-Methylmorpholin gelöst. Man kühlt auf  $-25^{\circ}\text{C}$  ab und tropft bei dieser Temperatur 0,55 g Chlorameisensäure-äthylester, gelöst in 10 ml Methylenchlorid zu. Es wird 30 Minuten lang bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend gibt man eine Lösung von 2,1 g 7-Amino-3-acetoxymethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester zu. Man rührt eine Stunde bei  $-10^{\circ}\text{C}$  und eine Stunde bei Raumtemperatur nach und engt anschließend zur Trockne ein. Der Rückstand wird einmal mit 50 ml Methanol und einmal mit 50 ml Methylenchlorid ausgerührt, abgesaugt und getrocknet.

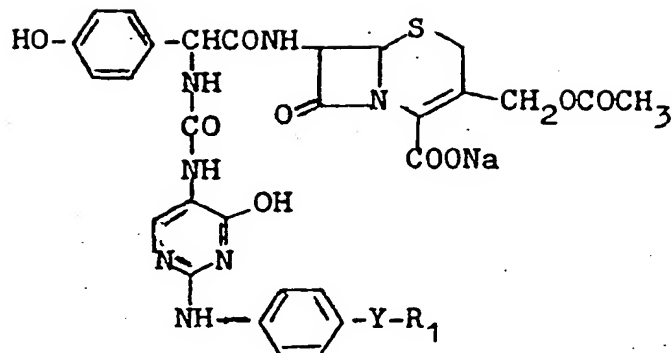
Die weitere Umsetzung erfolgt analog Beispiel 1.

Ausbeute: 2,42 g Natriumsalz (% der Theorie);

IR-Spektrum: 1765, 1660, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR-Spektrum (DMSO +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Signale bei ppm: 2,05 (s, 3H), 3,45 (q, 2H), 4,85 (q, 2H+d, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,60 (d, 1H), 6,75 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,85 (q, 4H), 8,05 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).

Analog wurden die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel synthetisiert:



-YR <sub>1</sub>		mit der Ureido- carbonsäure des Beispiels	Ausbeute	NMR-Spektrum (DMSO + CD <sub>3</sub> OD) Signale bei ppm:
9	4-Hydroxy-2-pyrimidinyl-aminosulfonyl	I/2c	55	2,05(s,3H), 3,50(q,2H), 4,90(m,2+1H), 5,55 (s,1H), 5,60(d,1H), 6,75(d,2H), 7,25(m,4H), 7,35(q,4H), 8,3(s,1H).
10	4-Hydroxy-phenylamino-sulfonyl	I/2e	41,5	2,05(s,3H), 3,45(q,2H), 4,85(m,2+1H), 5,50(s, 1H), 5,65(d,1H), 6,5- 7,1(m,6H), 7,30(d,2H), 7,55(d,2H), 7,85(d, 2H), 8,30(s,1H).
11	Phenyl-sulfinyl	I/2g	60	2,05(s,3H), 3,50(q,2H), 4,90(m,2+1H), 5,50(s, 1H), 5,60(d,1H), 6,75 (d,2H), 7,25(d,2H), 7,65-8,0(m,9H), 8,25 (s,1H).

#### IV Darstellung pharmazeutischer Anwendungsformen

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und I' lassen sich in die üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen, wie Tabletten, Dragées, Kapseln oder Ampullen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt bei Erwachsenen im allgemeinen zwischen 50 und 1000 mg, vorzugsweise 100 bis 500 mg, die Tagesdosis zwischen 100 und 4000 mg, vorzugsweise 250 bis 2000 mg.

##### Beispiel I

Tabletten enthaltend  $D-\alpha\text{-}\sqrt[3]{3-(4\text{-Hydroxy-2-}\{4'-(2''\text{-pyridyl-aminosulfonyl)anilino}\}-5\text{-pyrimidinyl})\text{-ureido}\}$ -p-hydroxyphenylpenicillin-Natrium

---

Ein Gemisch bestehend aus 2 kg Wirksubstanz, 5 kg Lactose, 1,3 kg Kartoffelstärke, 0,1 kg Magnesiumstearat und 0,1 kg Talk wird in üblicher Weise zu Tabletten gepreßt, derart, daß jede Tablette 200 mg Wirkstoff enthält.

##### Beispiel II

Dragées enthaltend  $D-\alpha\text{-}\sqrt[3]{3-(4\text{-Hydroxy-2-}\{4'-(2''\text{-pyridylamino-sulfonyl)anilino}\}-5\text{-pyrimidinyl})\text{-ureido}\}$ -p-hydroxyphenylpenicillin-Natrium

---

Analog Beispiel I werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug, bestehend aus Zucker, Kartoffelstärke, Talk und Tragant überzogen werden.

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel III

Kapseln enthaltend  $D-\alpha\text{-}\beta\text{-}(4\text{-Hydroxy-2-}\{4'\text{-(2''-pyridylamino-sulfonyl)anilino}\}\text{-5-pyrimidinyl)-ureido}\gamma\text{-p-hydroxyphenyl-penicillin-Natrium}$

---

5 kg Wirksubstanz werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, derart, daß jede Kapsel 500 mg des Wirkstoffes enthält.

Beispiel IV

Trockenampullen enthaltend Natrium- $7\text{-}\{D-\alpha\text{-}\beta\text{-}(4\text{-hydroxy-2-}\{4'\text{-(2''-pyridylaminosulfonyl)-anilino}\}\text{-5-pyrimidinyl)-ureido}\gamma\text{-p-hydroxy-phenylacetamido}\}\text{-3-}\beta\text{-(1-methyl-tetrazol-5-yl)-thio-methyl-}\gamma\text{-ceph-3-em-4-carboxylat}$

---

In einem aspetischen Bereich wurde 251 g Wirkstoff in 2008 ml destilliertem Wasser zur Injektion aufgelöst. Die Lösung wurde durch ein Millipore-Filter (Porengröße 0,22  $\mu\text{m}$ , Produkt der Millipore Corporation, Bedford, USA) filtriert. Die Lösung wurde jeweils in einer Menge von 2,0 ml in 1000 Gläschen (Kapazität 10 ml) eingegossen und es wurde lyophilisiert. Die Gläschen wurden sodann mit einem Kautschukstöpsel und einer Aluminiumkappe verschlossen. Somit wurden Gläschen (Nr. A) jeweils mit 250 mg Wirkstoff erhalten.

Eine physiologische Kochsalzlösung zur Injektion wurde in einer Menge von jeweils 2,0 ml in Ampullen abgefüllt und die Ampullen wurden verschlossen. Auf diese Weise wurden Ampullen (Nr. B) erhalten. Die physiologische Kochsalzlösung in den Ampullen (Nr. B) wurde in die Gläschen (Nr. A) gegossen, wodurch eine injizierbare Zubereitung für die intravenöse Verabreichung erhalten wurde.

ORIGINAL INSPECTED



Destilliertes Wasser zur Injektion wurde in einer Menge von 20 ml in die Gläschen (Nr. A) gegossen und die Lösung wurde in einer 5%igen Lösung von Glucose für Injektionen (250 ml) aufgelöst. Auf diese Weise wurden Lösungen für die kontinuierliche Infusion hergestellt.

Analog sind Tabletten, Dragées, Kapseln und Ampullen erhältlich, die einen oder mehrere der übrigen Wirkstoffe der Formel I oder die physiologisch unbedenklichen Salze dieser Verbindungen enthalten.

ORIGINAL INSPECTED

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**